

TRABAJO FIN DE GRADO.

BENEFICIOS DE LA LACTANCIA MATERNA PARA MADRES Y RECIÉN NACIDOS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

BENEFITS OF BREASTFEEDING FOR MOTHERS AND NEWBORNS: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW.



Universidad Zaragoza

Valeria Blasco Fernández.

Tutor universitario: David Pacheu Grau.

Área de Bioquímica y Biología Molecular.

Tutora externa: Loreto Madinaveitia Nisarre.

Dietista-Nutricionista col. ARA00183.

Huesca, a 24 de junio de 2021.

RESUMEN.

Introducción. La lactancia materna constituye la forma de alimentación de los recién nacidos más fisiológica y antigua que existe. Durante la incorporación de la mujer al mundo laboral y el comienzo de la comercialización de fórmulas sucedáneas dicha práctica estuvo en decadencia. Actualmente, por los descubrimientos realizados en cuanto a su composición y efectos beneficiosos, se recomienda una lactancia exclusiva hasta los 6 meses de edad.

Objetivos. Los objetivos de este trabajo son encontrar una conexión entre la lactancia materna y la prevención de enfermedades, en las mujeres que amamantan y los bebés amamantados.

Metodología. Para la realización de esta revisión bibliográfica se han empleado 34 artículos de PubMed, Scielo, Science Direct y Google Académico, así como atlas de anatomía y webs de organismos verificados como la OMS.

Resultados. La leche materna contiene su propia microbiota. Ésta proviene de la translocación bacteriana en el intestino materno durante la gestación y la lactancia. Así, la alimentación de la madre resulta clave para la colonización bacteriana de la leche. Tanto el acto de amamantar, como las características de la microbiota mamaria, han demostrado prevenir el desarrollo del tipo de cáncer mamario más agresivo. Además, las bacterias, y otros compuestos bioactivos de la leche, son capaces de madurar el tracto intestinal de los neonatos y su sistema inmune, previniendo la aparición de algunas de las enfermedades más habituales entre los recién nacidos, gracias a establecer una microbiota eubiótica, antiinflamatoria y defensora.

Conclusiones. La lactancia materna resulta la opción óptima de nutrición para los neonatos, ya que ayuda a reducir la incidencia de ciertas patologías a través de la maduración de su sistema inmunitario. A su vez, es beneficiosa para las madres, porque disminuye el riesgo de aparición de las neoplasias mamarias con peor pronóstico. Sin embargo, ya que muchos de los mecanismos por los que ejerce su papel beneficioso se desconocen, es importante continuar investigando.

ABSTRACT.

Introduction. Breastfeeding is the oldest and best way of feeding for newborns. During the women's incorporation into the working market and the commercialization of breastmilk substitutes, breastfeeding was less used. Nowadays, because of the discoveries about its composition and beneficial effects, breastfeeding is recommended until 6 months of age.

Objectives. The objectives of this review are to find a connection between breastfeeding and disease prevention in breastfeeding women and breastfeed babies.

Methodology. To carry out this bibliographic review 34 articles from PubMed, Scielo, Science Direct and Google Academics have been used, to find complementary information other sources like atlas of anatomy and websites of organizations such as the WHO were used.

Results. Breastmilk contains its own microbiota. This microbiota comes from the bacterial migration that occurs from the intestine during pregnancy and lactation. Mother's nutrition is key for the milk's bacterial colonization. Both, breastfeeding and breast microbiota, have the ability to prevent the development of the most aggressive types of breast cancer. Moreover, bacteria and other bioactive compounds of breastmilk are able to mature the newborns' gut and immune system, preventing some of the most common diseases among them. This is achieved, thanks to the establishment of a eubiotic, anti-inflammatory and defensive microbiota.

Conclusions. Breastfeeding is the optimal option for baby nutrition, since it helps to reduce the incidence of some pathologies due to a better maturation of their immune system. At the same time, it's beneficial for mothers, since it decreases the risk of development of some of the breast cancer types with the worst-prognosis. However, the mechanisms behind the beneficial role of breast milk are unknown, therefore it's important to continue investigating in this direction.

ABREVIATURAS.

- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- a.C.: Antes de Cristo.
- Spp.: Especies.
- TFG: Trabajo fin de grado.
- Q: Cuartil.
- MUC: Mucina.
- GALT: Tejido linfoide asociado al intestino.
- GABA: Ácido gamma-aminobutírico.
- LDL: Lipoproteína de baja densidad.
- GLUT1: Transportador de glucosa 1.
- SGLT: Transportador de glucosa dependiente de sodio.
- DNA: Ácido desoxirribonucleico.
- TGF- β : Factor de crecimiento transformante.
- RNA: Ácido ribonucleico.
- FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura.
- CD: Célula dendrítica.
- CDIS: Carcinoma ductal in situ.
- CDI: Carcinoma ductal invasivo.
- CLI: Carcinoma lobular invasivo o infiltrante.
- CLIS: Carcinoma lobular in situ.
- IHC: Prueba de inmunohistoquímica.
- ER: Receptor de estrógenos.
- PR: Receptor de progesterona.
- HR: Receptor de hormonas.
- HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.
- NHS/ NHSII: Nurses' Health Study/ Nurses' Health Study II.
- Ig: Inmunoglobulina.
- Th1/Th2: Linfocitos T cooperadores 1 y 2.

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN	1
1.1. Lactancia materna, desde su origen hasta la actualidad.	1
1.2. Somos más que la suma de las partes.....	3
1.3. Justificación.	5
OBJETIVOS.	7
METODOLOGÍA.....	8
4.1. Fuentes de información consultadas.	8
4.3. Criterios de inclusión y exclusión.	9
4.4. Calidad metodológica.....	10
RESULTADOS.	11
5.1. Alimentación y microbiota intestinal.	11
5.1.1. Anatomía intestinal.	11
5.1.2. Microbiota y microbiota intestinal.....	14
5.1.3. Alimentación y modificación de la microbiota intestinal.....	16
5.2. Leche materna, producción y características.....	19
5.2.1. Anatomía de la mama.	19
5.2.2. Lactogénesis.	21
5.2.3. Composición de la leche materna.	23
5.2.4. Origen de la microbiota de la leche materna.....	26
5.3. Lactancia materna, microbiota de la glándula mamaria y cáncer de mama.	28
5.3.1. Fisiopatología del cáncer de mama.....	28
5.3.2. Cáncer de mama y microbiota mamaria.	31
5.3.3. Cáncer de mama y lactancia materna.....	33
5.4. Lactancia materna, colonización intestinal y sistema inmune del recién nacido.	36
5.4.1. Lactancia materna y colonización intestinal del recién nacido.....	36
5.4.2. Lactancia materna y sistema inmune del recién nacido.	37
CONCLUSIONES.	41
BIBLIOGRAFÍA.	45
ANEXOS.	51
Anexo 1.....	51

INTRODUCCIÓN.

1.1. Lactancia materna, desde su origen hasta la actualidad.

La lactancia materna es el método de alimentación del recién nacido consistente en la succión del bebé a través del pezón de la mujer con la finalidad de extraer la leche para alimentarse. La OMS afirma que este método de alimentación es el óptimo para el correcto desarrollo, crecimiento y la salud del neonato y recomienda la lactancia materna exclusiva, es decir, que el único alimento del recién nacido sea la leche del pecho hasta que esté madurativamente preparado para la introducción de nuevos alimentos⁽¹⁾.

La leche del pecho, según los expertos, es el alimento que aporta todos los nutrientes que el bebé necesita en cada etapa de su desarrollo, de una forma más completa, por lo que constituye la forma de nutrición natural de los mismos⁽²⁾.

Desde la época de Atapuerca se ha podido evidenciar la presencia de una alimentación mediante la succión del pecho materno por parte de los recién nacidos y ha permanecido hasta la actualidad. En la antigüedad existía la figura de unas mujeres dedicadas exclusivamente a amamantar, las nodrizas, que eran contratadas en diferentes culturas clásicas y pasaban de ser esclavas a tener una posición reconocida en la sociedad⁽³⁾.

Esta figura era de tanta importancia que, de hecho, en el año 1.800 a.C. se publicó el Código Hammurabi, donde se regularizaba el trabajo de las nodrizas de manera oficial.

Para los espartanos, sin embargo, el trabajo de amamantar a los recién nacidos era algo reservado exclusivamente a las madres y el trabajo de las nodrizas no estaba tan bien visto. Incluso, se obligaba a las madres de herederos al trono a amamantar a sus descendientes y si el primogénito no había recibido la leche del pecho de su madre, quedaba relegado a un segundo puesto en la línea de sucesión⁽³⁾.

En Roma, el amamantar a los propios hijos no era algo habitual, puesto que el físico de la mujer se deterioraba a causa de los cambios en las mamas durante la lactancia. Por esta razón se recurría a mujeres jóvenes, de buen ver, para amamantar a los hijos de las familias adineradas y que los maridos conservaran a sus mujeres con buena apariencia estética. Para compensar el deterioro físico resultante de dar el pecho a muchos niños, las nodrizas recibían un sustento económico que, en Roma, iba directamente al bolsillo de sus maridos, dado que estos sufrían directamente las consecuencias de dicho deterioro físico⁽³⁾.

En la Edad Media se prefería que la lactancia se llevara a cabo por parte de la madre del niño. En los casos donde esto no era posible eran las nodrizas las encargadas de esta labor llevándose incluso a sus casas a los recién nacidos para alimentarlos. Además, se comenzaron a utilizar los primeros biberones y unas mejores medidas de higiene que redujeron las infecciones y la mortalidad de los lactantes.

En esta época se descubrió que existían enfermedades que eran transmisibles a través de la leche materna, influyendo este hecho en un aumento en la exigencia con la que se seleccionaban a las nodrizas. Por ejemplo, bebés de padres cristianos no podían ser amamantados por mujeres musulmanas, judías o enfermas⁽³⁾.

En el Renacimiento comenzó la decadencia de la tarea de las nodrizas y se empezó a dar más importancia al vínculo afectivo que se establecía entre madre e hijo durante la lactancia. A su vez, se inició la alimentación de los bebés usando engrudos que produjeron un aumento en la mortalidad de los recién nacidos.

Durante el siglo XVIII las nodrizas se concentraban en los hospicios de Francia y las casas de Expósitos en España. Su labor se reducía exclusivamente a amamantar a niños huérfanos y debido a su necesidad de sustento, estas mujeres solían presentar un grado variable de desnutrición⁽³⁾.

No fue hasta el siglo XIX que aparecieron las fórmulas de alimentación para lactantes de la mano de médicos y comerciantes como Henri Nestlé y que consistían en agua, azúcar y leche de vaca.

A pesar de que se instauraron una serie de derechos para las madres lactantes como el derecho al permiso para la lactancia a principios del siglo XX, la incorporación masiva de la mujer al mundo laboral debido a movimientos feministas producidos tras la revolución industrial, junto con la comercialización de estas fórmulas de lactantes hizo que la lactancia materna viviera una situación de poca aceptación durante este periodo⁽³⁾.

Esta postura desembocó en una alimentación de los neonatos predominantemente a base de fórmulas artificiales cuya composición nutricional no cubría los requerimientos de estos lo suficientemente para establecerse como un sustituto adecuado a la lactancia materna.

La OMS, al confirmar el peligro de la situación, comienza a advertir al resto de sectores de la desnutrición de los recién nacidos por el deterioro de la práctica de amamantar y decide crear El Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Leche Materna en 1981⁽³⁾, con el objetivo de proveer a los infantes de una adecuada nutrición en cuanto a calidad y seguridad tratando siempre de potenciar el acto de la lactancia materna y recomendando las fórmulas en los casos que sean estrictamente necesarios, así como controlando la publicidad que se hacen de estos sucedáneos⁽⁴⁾.

El Código se ha ido actualizando a lo largo de los años, adaptándose a los nuevos alimentos destinados a los recién nacidos como sustitutos de la lactancia. Por ejemplo, se indica que las leches de continuación o de crecimiento no deben ser recomendadas por parte de los profesionales de la salud y se dan consejos sobre el inicio de una alimentación complementaria a la lactancia a partir de los 6 meses de edad. También regula la aparición de ciertas imágenes en la publicidad de los alimentos destinados a sustituir la leche materna como forma de idealización de estos sustitutos⁽⁵⁾.

En la actualidad, la lactancia materna cada vez está más presente en la sociedad ya que existen campañas de concienciación de los beneficios que esta alimentación aporta a la salud de los bebés lactantes y de las madres que dan el pecho, haciendo que en las Encuestas Nacionales de Salud realizadas por el Gobierno de España se vea un notable aumento de las madres lactantes en los últimos años. En el año 2001 el 28,3% de las madres lactantes continuaban con lactancia exclusiva a los 6 meses de dar a luz⁽⁶⁾, en el año 2011 el porcentaje de lactantes a los 6 meses se situaba en el 23,6%⁽⁷⁾, y en 2017, era un 40% de la población la que daba lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad, lo que supone un gran avance que se mostrará en un futuro con la disminución de enfermedades de los niños que ahora son alimentados con la leche del pecho de sus madres⁽⁸⁾.

La Organización Mundial de la Salud apoya estos datos promoviendo y aconsejando la lactancia materna de manera exclusiva hasta los 6 meses de edad, porque hasta ese momento se ha demostrado que el tracto digestivo del neonato no está lo suficientemente desarrollado y maduro para poder digerir otro tipo de alimentos. A su vez, la leche del pecho se adapta en composición nutricional a las necesidades de cada momento, resultando el alimento más completo hasta los 6 meses y siendo el alimento principal hasta incluso los 2 años de edad. Tras este período de tiempo, cuando se produzca el cese de la lactancia en el momento que madre e hijo se sientan preparados emocionalmente, el intestino del niño estará ya completamente maduro para alimentarse exactamente igual que sus progenitores⁽¹⁾.

1.2. Somos más que la suma de las partes.

A lo largo de los años, la medicina ha tratado de conocer de manera exhaustiva el funcionamiento de los diferentes sistemas corporales con el fin de especializarse en diversas áreas de conocimiento como la cardiología, el aparato digestivo o la endocrinología.

Esto ha derivado en una compartimentalización de los pacientes, que hace que se llegue a ver al individuo como un corazón enfermo, unas hormonas alteradas y unas malas digestiones y no como un ser global con patologías que muchas veces se encuentran interrelacionadas.

La evidencia de que las personas somos más que la suma de las partes se puede observar cuando se ponen todos los medios disponibles para el tratamiento de una patología y el paciente no mejora. Esto puede deberse a otra alteración en el organismo que está interaccionando con la patología de base y dificultando por tanto su curación. Por ejemplo, un paciente diagnosticado con anemia ferropénica, una patología en la que no se producen suficientes glóbulos rojos por deficiencia de hierro en el organismo⁽⁹⁾, recibe un tratamiento con suplementos de hierro. Sin embargo, el paciente no presenta ninguna mejoría. En esta situación, un enfoque compartimental no resultaría eficaz para el tratamiento y el hematólogo debería realizar un abordaje interdisciplinar con un profesional de la nutrición, que podría aportar un punto de vista más generalizado, donde se estudiarían las causas por las cuales el tratamiento inicial no hubiera funcionado, como podría ser una alteración en la absorción de hierro a nivel intestinal, por ejemplo, por un daño en la pared debido a una patología como la enfermedad de Crohn⁽¹⁰⁾.

La existencia de una interconexión dentro del cuerpo humano se demuestra también en el proceso de amamantar a los recién nacidos. Ellos obtienen su alimento de la leche materna, que se produce gracias a la ingesta de alimentos de la madre en su día a día, es decir, el aparato digestivo materno se encuentra directamente relacionado con la producción de leche y ésta, al ser el único alimento del neonato en los primeros 6 meses de vida, será la responsable de la salud tanto digestiva como del resto de los sistemas del niño⁽¹¹⁾.

Además, la leche materna, como se tratará de demostrar en el presente estudio, se adapta automáticamente al momento evolutivo del bebé, a sus necesidades y a las características de su tracto intestinal, que va madurando gracias a estos nutrientes, hasta llegar a tener una estructura y un funcionamiento como en un adulto sano⁽¹¹⁾. No obstante, los beneficios de la leche materna vienen dados no solo por la composición nutricional de la misma, sino por la presencia de otros componentes entre los que destaca su microbiota⁽¹²⁾.

Durante años se tuvo la creencia de que la leche materna era un fluido estéril en el que únicamente se presentaban los nutrientes necesarios para la correcta alimentación del neonato y que era precisamente esta característica de esterilidad la que protegía a los lactantes de diversas enfermedades⁽¹²⁾. Este pensamiento se mantuvo intacto hasta que en el año 2003 se analizó la leche de mujeres sanas que amamantaban y se observó la presencia de géneros bacterianos como *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc spp.*, *Weisella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* y *Bifidobacterium spp.* en ella^(11,12). Al principio se pensó que esto se debía a una contaminación de la leche por la propia succión del bebé, ya que éste ingería parte de las bacterias de la epidermis mamaria y mediante un flujo retrógrado contaminaba la leche del pecho. Sin embargo, esta hipótesis fue desechada cuando se analizó el calostro de madres que no habían comenzado a dar el pecho y se observó que la presencia bacteriana resultaba ser muy similar⁽¹¹⁾.

Con este hecho se descubrió que la leche materna poseía sus propias bacterias, es decir, su microbiota particular⁽¹¹⁾. La microbiota supone un conjunto de microorganismos que se encuentra colonizando un lugar específico⁽¹³⁾, como puede ser el intestino, la piel, la mama, la vagina, la nariz o la boca⁽¹⁴⁾ y ejerce diferentes funciones en el cuerpo, a lo que se le denomina microbioma⁽¹³⁾.

Con el objetivo de conocer el papel de la microbiota en el ser humano y si existe relación entre esta y los estados de salud y enfermedad, se han desarrollado numerosos estudios entre los que destacan el Proyecto del Microbioma Humano y el estudio MetaHit, cuyos descubrimientos indican que la microbiota de los seres humanos se puede clasificar en 3 enterotipos diferentes según las bacterias predominantes y los sustratos que emplean para la fabricación de energía. El enterotipo 1 tiene como microorganismo predominante los *Bacteroides*, el enterotipo 2 se caracteriza por poseer grandes cantidades de *Prevotella* y el 3, *Ruminococcus*. Además los enterotipos 1 y 2 son los que producen una mayor síntesis de vitaminas a nivel intestinal⁽¹⁴⁾.

Una vez demostrada la presencia de microorganismos a nivel de la leche materna de manera natural, se trató de buscar un origen para esta microbiota y, entre otras hipótesis, destacó la de la existencia de una ruta enteromamaria, en la que se profundizará más adelante, y que pone en evidencia que el ser humano es mucho más que la suma de las diferentes partes de su organismo⁽¹²⁾. Esta microbiota, como se tratará de demostrar en este trabajo, sufre una translocación del intestino de la madre hasta la mama, y de ahí, pasa a colonizar el intestino del neonato, donde ha demostrado tener múltiples beneficios a nivel de protección frente a una gran variedad de enfermedades, como las gastrointestinales⁽¹¹⁻¹³⁾.

El acto de amamantar y la microbiota presente tanto en la mama como en la leche, no solo han probado ser beneficiosas para los recién nacidos lactantes, sino que se ha podido ver una relación positiva con la salud de la madre^(15,16). Una de las ventajas más importantes es la protección que ejerce frente al cáncer de mama ya que, como cualquier cáncer, se trata de una enfermedad de origen multifactorial, donde, según el estudio de *Ramírez Carmona et al.*⁽¹⁵⁾ realizado en Cuba en el año 2017, uno de los principales desencadenantes resultó ser el no haber dado lactancia materna a sus descendientes⁽¹⁵⁾. Otros estudios han descubierto que la presencia de alteraciones en los géneros bacterianos intestinales considerados normales produce una patología conocida como disbiosis, que desencadena un desequilibrio en la barrera intestinal defensiva contra patógenos. Esta situación favorece la aparición de otras patologías, como el cáncer, tanto localizado en el intestino como aquel de origen extraintestinal a través de circuitos inflamatorios y metabólicos que se estudiarán con posterioridad⁽¹⁶⁾.

De esta forma, la alimentación de la madre va a influir en la microbiota presente en el intestino, en las mamas y en la leche, que colonizará el tracto digestivo de los recién nacidos protegiéndolos de ciertas patologías intestinales. Esta, a su vez, evitará la aparición de tumores mamarios en las madres lactantes^(15,16), demostrando la importancia de estudiar al ser humano como un conjunto y confirmando así, que todo está relacionado. Somos más que la suma de las partes.

1.3. Justificación.

El tema de este trabajo ha sido seleccionado para estudio porque, durante años, la industria ha tratado de fabricar fórmulas para lactantes con el fin de asemejarse de la mejor forma a la composición natural de la leche materna. Este afán por desbancarla del puesto de mejor alimento para los infantes ha derivado en un aumento de la publicidad de estos sucedáneos y en la incorporación de probióticos y prebióticos a las leches artificiales, con el objetivo de afirmar que resultan tan óptimas como la leche materna para el recién nacido. Sin embargo, el dinamismo de la leche del pecho, así como su adecuación a cada etapa del desarrollo del neonato la hace, bajo mi punto de vista, la ganadora indiscutible de esta competición.

La lactancia materna resulta, en consecuencia, el alimento más indicado para el crecimiento de los neonatos. Ciertos componentes de esta, incluso el sabor, se ven determinados por la alimentación de la madre lactante, demostrando así que el ser humano debe ser estudiado, como ya se ha indicado en apartados anteriores, como un conjunto y no como la suma de las partes por separado.

Siguiendo esta filosofía, en el presente Trabajo de Final de Grado se estudiará hasta qué punto los diversos sistemas y órganos que componen el ser humano se encuentran conectados, descubriendo las ventajas de la lactancia materna fuera de su, ya conocido, elevado valor nutricional. Así, se tratarán de comprender los aspectos positivos que un hecho aparentemente aislado como es el amamantar a un hijo puede aportar a la salud de la madre, protegiéndola, por ejemplo, frente al cáncer de mama, y demostrando que el ajuste de la dieta durante la lactancia, con el fin de proporcionar el mejor alimento posible a su descendencia, puede favorecer no solo al recién nacido, sino también a ella misma. Además, se intentará establecer una relación entre los componentes de la leche materna y la salud del recién nacido, poniendo de manifiesto que esta conexión entre sistemas corporales va más allá. Pudiendo, incluso, establecerse entre la alimentación materna, la calidad de la leche, la alimentación del neonato, la maduración de su tracto intestinal y la protección frente a patologías digestivas.

OBJETIVOS.

El objetivo principal de este trabajo es estudiar los beneficios que la lactancia materna aporta en la salud tanto de las madres que dan el pecho como de los recién nacidos que se nutren por lactancia materna. De este objetivo general se derivan otros más específicos, como estudiar de qué forma la preparación para amamantar deriva en una mejora de la alimentación materna, con el objetivo de optimizar la calidad de la leche, que, a su vez, mejorará su microbiota. Por otra parte, continuando con las ventajas para la mujer lactante, se intentará demostrar que el hecho de amamantar, así como la microbiota que se establece en la mama, van a servir de protección frente a la aparición de cáncer de mama. En referencia a los beneficios que la lactancia puede producir en el neonato el objetivo es poder afirmar que, la ingesta de leche materna ayuda a colonizar el intestino del recién nacido, con probióticos que participarán en la maduración de su sistema inmune, funcionando como una barrera de defensa frente a patologías gastrointestinales.

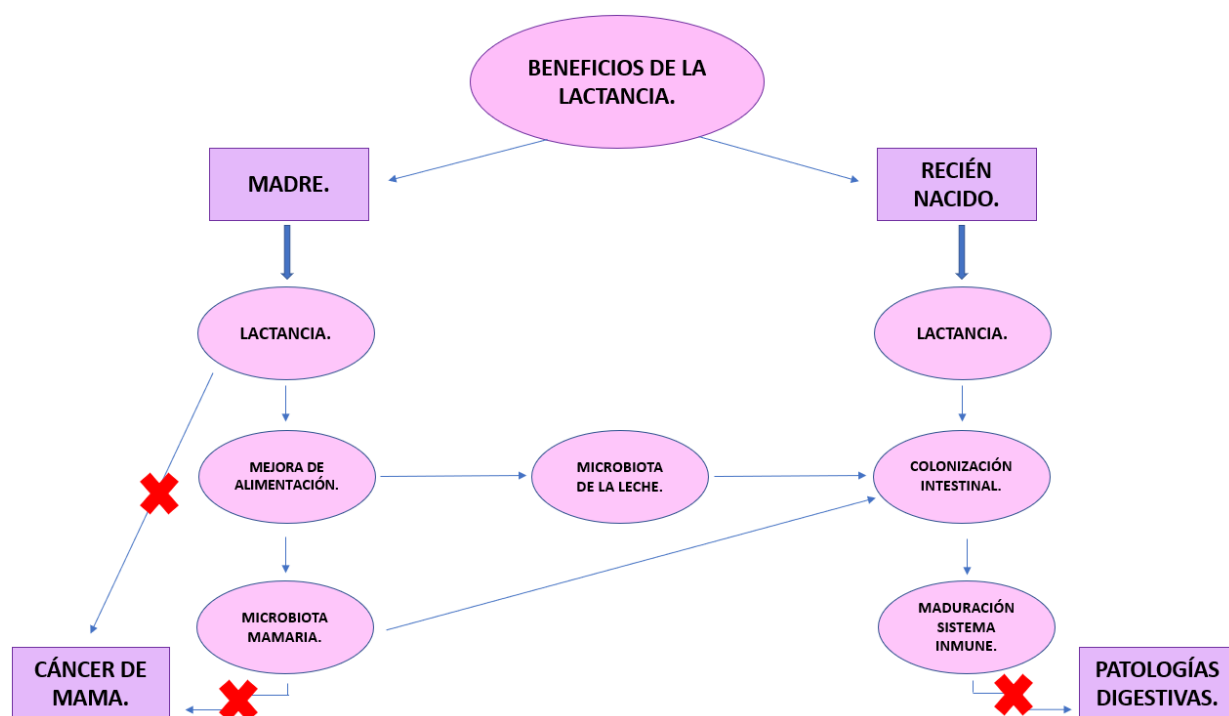


FIGURA 1: ORGANIGRAMA OBJETIVOS.

METODOLOGÍA.

4.1. Fuentes de información consultadas.

Las bases de datos bibliográficas empleadas en la búsqueda de información para la realización de este TFG han sido PubMed, Scielo, Science Direct y Google Académico; siendo PubMed la base de datos de la cual se han obtenido la mayor parte de los artículos seleccionados para la revisión. Desde un primer momento se decidió realizar las búsquedas en un rango de publicación de 10 años, es decir, de 2011 a 2021. En las cuatro bases de datos se establece, por tanto, el siguiente filtro de búsqueda: “artículos publicados en los últimos 10 años” con el fin de obtener información actualizada. Acerca de los artículos incluidos en las búsquedas, se aceptó cualquier tipo de texto científico. Por otro lado, ciertas referencias bibliográficas de artículos encontrados con los criterios de búsqueda escogidos, fueron incluidas en la revisión por su interés y adecuación.

Adicionalmente, para aquellos apartados más descriptivos, así como para determinadas definiciones, se utilizaron otros recursos bibliográficos como atlas de anatomía, capítulos de libros sobre anatomía intestinal y fisiología, revistas de institutos de investigación como la revista de Nestlé Nutrition Institute y, finalmente, webs de organizaciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), American Cancer Society (ACS), la Asociación de Celiacos de Perú, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la web del Stanford Children´s Health y Breastcancer.org.

4.2. Estrategia de búsqueda.

Debido a la amplitud y diversidad temática del trabajo se hicieron variedad de búsquedas de información con el uso de diferentes palabras clave según el apartado a estudiar. Entre estas destacan “*enterotipos bacterianos*”, “*breastmilk composition*”, “*colostrum and transition milk*”, “*breast cancer and microbiota*”, “*breastfeeding and breast cancer*”, “*breastfeeding and digestive diseases*” y “*breastmilk and neonate immune system*”. Por otro lado, con la finalidad de acotar la búsqueda se agruparon términos de los descritos en una misma oración empleando los nexos “y”, “and”, “o” y “or”.

Durante las búsquedas se descartaron los artículos duplicados, aquellos cuyo resumen y título no resultan interesantes para el estudio, los que no cumplían los criterios de selección que se detallarán más adelante y, en general, los considerados como no relevantes. (Figura 2).

Finalmente, y tras una lectura exhaustiva, se seleccionan 34 artículos para la realización del documento, bien por pertenecer de manera directa a la búsqueda realizada o por encontrarse como bibliografía de textos de interés, cumpliendo de igual forma los criterios de elección. A su vez, se ha utilizado de la misma manera la información obtenida en las fuentes alternativas a artículos científicos que se han citado con anterioridad.

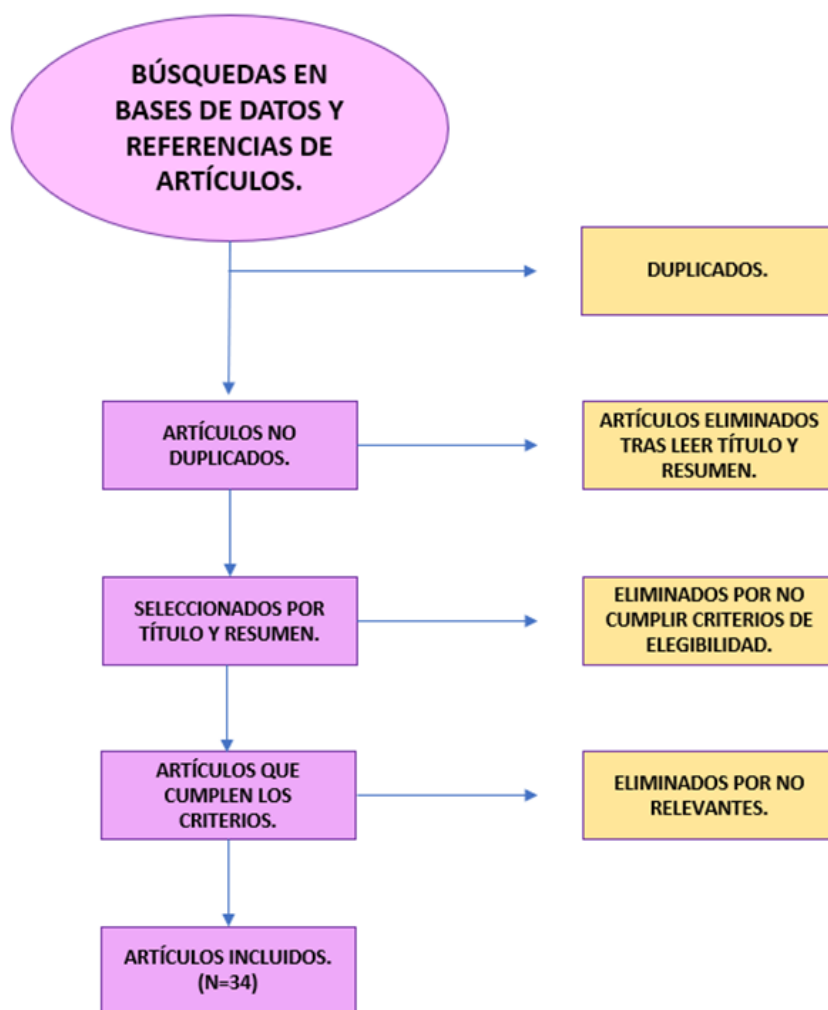


FIGURA 2: DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.

4.3. Criterios de inclusión y exclusión.

A continuación, se detallan los criterios empleados para incluir los artículos científicos en la revisión.

1. Pertenecer a cualquier clase de artículo científico.
2. Haber sido publicado entre los años 2011 y 2021 (10 años).
3. Estar escritos en inglés y/o español.
4. Con texto completo disponible.
5. Estar aplicados a humanos.
6. En el caso de los estudios sobre el cáncer de mama, población exclusivamente femenina que hubiera padecido cáncer de seno.
7. En el caso de estudios sobre el sistema inmune del recién nacido, población neonatal amamantada con lactancia materna.
8. Haber sido publicados en revistas científicas con un factor de impacto situado en el primer (Q1), segundo (Q2) y, ocasionalmente, en el tercer (Q3) cuartil.

Por el contrario, los criterios que suponen la exclusión de la revisión son los siguientes.

1. Artículos publicados en años diferentes a la franja de 2011-2021.
2. Artículos escritos en otros idiomas, que no sean el inglés o el español.
3. No tener un texto completo disponible.
4. Estar aplicados en animales.
5. En el caso de los estudios sobre el cáncer de mama, población infantil, masculina o cualquiera diferente a mujeres que hubieran padecido cáncer de seno.
6. En el caso de estudios sobre el sistema inmune del recién nacido, población neonatal amamantada exclusivamente con fórmula artificial.
7. Haber sido publicados en revistas científicas con un factor de impacto situado en el cuarto (Q4) cuartil, o cuyo factor de impacto en el año no estuviera disponible.

Aquellas referencias que no responden a artículos científicos deberán cumplir lo citado seguidamente.

1. Páginas web pertenecientes a organismos verificados.
2. Libros y atlas de anatomía con información vigente en el momento de la búsqueda, independientemente del momento de publicación.

4.4. Calidad metodológica.

La calidad de los artículos recopilados para la revisión ha sido evaluada analizando el origen de cada uno de ellos. Este análisis ha consistido en verificar la base de datos de la que provenía cada estudio, ya citadas anteriormente, así como el impacto de la revista donde se encontraba publicado. El índice de impacto de cada revista se ha estudiado empleando los indicadores de calidad científica Journal Citation Reports (JCR) y SCImago Journal & Country Rank (SJR), primando que los artículos incluidos se encontraran en el primer (Q1) y segundo (Q2) cuartil. Excepcionalmente, 2 de los artículos revisados pertenecen al tercer (Q3) cuartil, sin embargo, han sido seleccionados debido al interés de la información aportada. (Tabla 1, anexo1)

RESULTADOS.

5.1. Alimentación y microbiota intestinal.

5.1.1. Anatomía intestinal.

El sistema digestivo es un conjunto de órganos cuya función principal es la transformación de los alimentos para el aprovechamiento de los nutrientes que en ellos se encuentran para su posterior transformación y utilización por el organismo, se compone de la boca, el tubo digestivo y los órganos adyacentes⁽¹⁷⁾.

En este apartado se va a atender especialmente a la parte final del tubo digestivo, el intestino delgado y el intestino grueso, donde se lleva a cabo la absorción de los nutrientes que llegan a la sangre.

El intestino delgado es la porción del tubo digestivo que va desde el final del estómago hasta el ciego desembocando en el orificio ileocecal, tiene una longitud de 6 a 8 metros y consta principalmente de dos partes. La primera parte, más fija, se denomina duodeno y se sitúa entre el píloro y el yeyuno, no suele superar los 25 centímetros de longitud y tiene una forma de letra C. El duodeno se divide a la vez en cuatro porciones, superior, descendente, horizontal y ascendente.

En la porción superior se encuentra el bulbo o ampolla duodenal, en el siguiente tramo desembocan los conductos colédoco y pancreático y la porción ascendente es la que comunica, por medio de un ángulo denominado flexura duodenoyeyunal, con el yeyuno.

La segunda parte del intestino delgado se llama yeyunoíleon, mide unos 7 metros y va hasta el ciego. Se compone de una serie de curvaturas denominadas asas intestinales.

La pared del intestino delgado está preparada para la absorción de nutrientes y consta de cuatro capas diferenciadas, la mucosa, submucosa, muscular y serosa. La capa mucosa es la más superficial y en ella se pueden observar vellosidades intestinales, es decir, salientes que recubren toda la mucosa intestinal. Las vellosidades se componen de células epiteliales que, en su pared externa, presentan microvellosidades, aumentando así la superficie total de absorción del intestino delgado junto con la presencia de pliegues circulares en el mismo.

Esta estructura de vellosidades, microvellosidades y pliegues circulares aporta al intestino un aspecto de cepillo, por lo que esta zona suele denominarse borde de cepillo y lo hace apto para la digestión y absorción de los nutrientes. Cada vellosidad contiene una arteriola, una vénula y un vaso linfático denominado quilífero.⁽¹⁷⁾

La mucosa del intestino delgado supone una barrera de protección para la entrada de patógenos al organismo, este tramo del tubo digestivo dispone solamente de una capa de moco cuyo componente principal son las mucinas que se encuentran cubriendo los enterocitos de la pared intestinal⁽¹⁸⁾ y que son

secretadas por las células de Goblet o calciformes⁽¹⁹⁾. La más importante es la MUC2, responsable de la formación de gel, pero existen otras mucinas en el intestino, denominadas transmembrana, que se encargan de la protección celular⁽¹⁸⁾.

La capa muscular del intestino delgado está formada por dos niveles de músculo liso, uno superficial fino y longitudinal y otro profundo compuesto por fibras circulares.

Las arteriolas de la porción duodenal del intestino proceden del tronco celiaco y la arteria mesentérica superior mientras que las del yeyunoíleon provienen exclusivamente de la arteria mesentérica superior. Las venas duodenales desembocan en la vena porta y las yeyunoíleonales van a parar a la vena mesentérica superior, que finalmente forma la vena porta.

La inervación del intestino delgado se realiza de forma exclusiva por los nervios vagos y esplácnicos.

En cuanto al drenaje linfático, los quilíferos del yeyunoíleon desembocan, atravesando el mesenterio, en los nódulos linfáticos mesentéricos⁽¹⁷⁾.

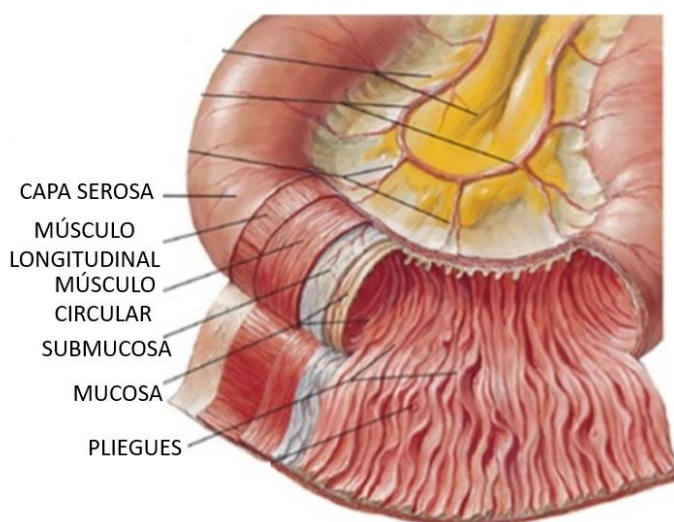


FIGURA 3: CORTE DEL YEYUNOÍLEON (MODIFICADO)⁽²⁰⁾.

El intestino grueso es la última porción del tubo digestivo que se encuentra entre el íleon y el ano, tiene una longitud de 1,5 metros y forma similar a un signo de interrogación protegiendo por fuera al intestino delgado. Es más voluminoso que el delgado y posee una estructura de cintas musculares denominadas tenias, con una especie de saquitos entre las mismas llamados haustras, separadas por pliegues transversales. Unidos a las tenias se pueden observar pequeños sacos llenos de grasa.

En esta porción del tubo digestivo existen tres divisiones: ciego, colon y recto.

El ciego comienza tras la desembocadura del íleon formando con este un ángulo abierto denominado flexura ileocecal. El orificio ileocecal contiene una válvula que permite el paso de bolo del intestino delgado al grueso, pero no al contrario, inferiormente se encuentra el apéndice vermiforme.

El colon se sitúa seguido del ciego y cuenta con colon ascendente que se une con el transversal mediante la flexura cólica derecha y este con el descendente por la flexura cólica izquierda. El colon descendente baja hasta la fosa iliaca izquierda donde comienzan a aparecer sinusoides formando el colon sigmoide que finaliza a la altura de la tercera vértebra sacra.

El tramo final, que llega hasta el ano, se denomina recto y tiene una extensión de unos 20 centímetros donde los 3 últimos centímetros corresponden al conducto anal en el que se hallan los esfínteres, interno y externo, que regulan la salida de las heces al exterior.

Sus paredes se conforman de cuatro capas, igual que en el caso del intestino delgado, mucosa, submucosa, muscular y serosa⁽¹⁷⁾.

La mucosa del colon cuenta con irregularidades que corresponden a los surcos que dejan en la pared las haustras ⁽¹⁷⁾, en este caso el moco se dispone en dos capas y no en una como en el intestino delgado. La capa más externa es conocida como la capa suelta, ya que puede retirarse fácilmente por aspiración, sin embargo, la capa mucosa interna se halla bien fijada a la pared intestinal y no puede retirarse.

Esta estructura se encuentra en continua interacción porque cuando se detecta una agresión sobre los enterocitos o las células calciformes se mandan señales para que la capa mucosa exterior se engrose y pueda servir de protección. Ambas capas tienen en común que son producidas por las mucinas MUC2, la capa externa, además, resulta un hábitat positivo para la adhesión y proliferación de cepas bacterianas mientras que la interna resulta impermeable a las mismas por la presencia de mucinas transmembrana como MUC1⁽¹⁸⁾.

La musculatura colónica consiste en músculo liso dispuesto en dos estratos, uno superficial con fibras longitudinales y finas que se engrosa en las tenias y otro profundo con fibras circulares, de la misma forma que ocurre en el intestino delgado, donde se forman los pliegues del colon.

En cuanto a la vascularización del intestino grueso se puede hacer una diferenciación clara entre el colon y el recto, el primero se encuentra irrigado por las arterias mesentéricas superior e inferior mientras el recto se irriga por las arterias rectales superiores, medias e inferiores. El drenaje venoso del colon se realiza mediante las venas mesentéricas superior e inferior que terminan en la vena porta, el recto se drena a través de las venas superiores rectales que llegan hasta la vena mesentérica inferior que desemboca a su vez en la vena porta. Las venas rectales medias e inferiores vierten su contenido en la vena cava inferior mediante las venas ilíacas internas.

El drenaje linfático finaliza en los nódulos epicólicos, paracólicos y cólicos en el colon y desembocan en los nódulos mesentéricos inferiores en el tramo rectal.

La innervación del colon proviene de los plexos mesentéricos superior e inferior mientras que el recto se innerva por el nervio anal inferior y los plexos rectales, que tienen su origen en el plexo mesentérico inferior y los plexos hipogástricos inferiores⁽¹⁷⁾.

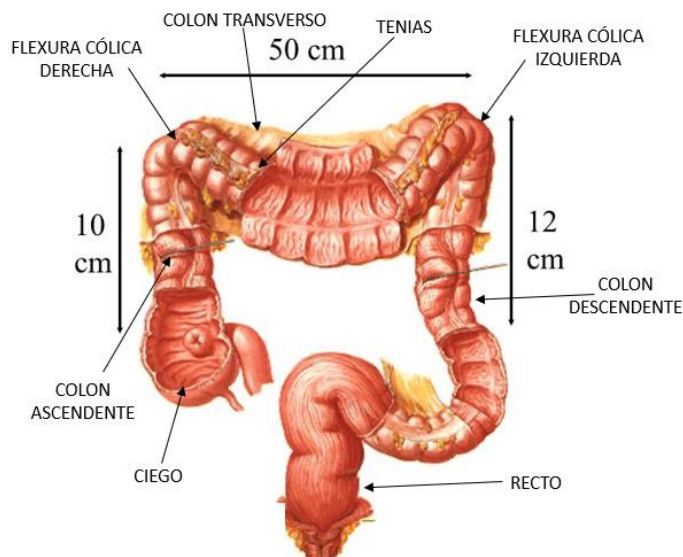


FIGURA 4: INTESTINO GRUESO (MODIFICADO)⁽²¹⁾.

5.1.2. Microbiota y microbiota intestinal.

Se conoce como microbiota humana al conjunto de microorganismos que viven asociados en las diversas partes de nuestro organismo, es decir, que comparten un mismo nicho^(22,23). El microbioma humano se compone de diversas especies, hongos, virus, protozoos, levaduras y, por último, bacterias^(22,24,25). La microbiota puede hallarse en cualquier superficie corporal, especialmente mucosas o en conexión con el medio exterior⁽²⁶⁾. El tracto digestivo, en sus extremos, es uno de los nichos donde se pueden encontrar gran cantidad de estos organismos. Se estima que el número de microorganismos presentes en la microbiota intestinal supera entre 3 y 10 veces el de células totales del organismo y que, el 90% de todas las bacterias residentes en el cuerpo humano se encuentran colonizando el tramo final del aparato digestivo, presentándose predominantemente en el colon^(23,25).

El papel de las bacterias intestinales en la salud del ser humano ha suscitado gran interés y de él se han derivado numerosos estudios que tratan de identificar las razones por las que el tracto intestinal sirve de hábitat para estos microorganismos, así como la función que desempeñan en el lumen. Los resultados han determinado que las bacterias establecen una relación de simbiosis con el medio en el que se encuentran. En este caso, los nutrientes que llegan al intestino les sirven de alimento y, a cambio, éstas realizan una variedad de funciones corporales tales como el suministro de nutrientes que el ser humano no puede sintetizar, la digestión de nutrientes que llegan al intestino, la producción de vitaminas y detoxificación de compuestos y la modulación del sistema inmune, protegiendo así al organismo de patógenos e impidiendo el asentamiento y colonización de microorganismos exógenos potencialmente

dañosos^(22,23). La microbiota intestinal, es fundamental para la óptima defensa contra agentes patógenos debido a que se encuentra en continuo contacto con una estructura conocida como tejido linfoide asociado al intestino, o GALT. Se trata de un extenso sistema inmune que madura gracias a la presencia bacteriana intestinal⁽²⁵⁾. En el intestino se han aislado más de 1000 tipos diferentes de bacterias, con un genoma colectivo 150 veces mayor que el del ser humano, un valor a tener en cuenta, ya que una alteración en el microbioma intestinal puede derivar en una afectación patológica a nivel general si llega a alterar la estabilidad del GALT⁽²⁷⁾.

A pesar de la variedad bacteriana del tracto intestinal, la metagenómica cuantitativa ha sido capaz de identificar tres grupos mayoritarios, denominados enterotipos, con prevalencia destacada de distintas bacterias. *Bacteroides*, *Prevotella* y *Ruminococcus*^(24,27) cuya presencia en el intestino va a depender, en gran parte, de los hábitos de la persona, como su alimentación.

Una microbiota en equilibrio, es decir, con una cantidad adecuada de bacterias beneficiosas, es indispensable para un correcto funcionamiento del sistema inmune. Para ello el individuo debe alimentar las bacterias protectoras y no aquellas patógenas, o que lo sean potencialmente. En 2011, un estudio demostró la existencia de una relación entre los enterotipos bacterianos y la alimentación de los huéspedes⁽²³⁾. Al margen de esta conexión, se conocen muchos otros factores determinantes de la microbiota intestinal, como el genotipo del individuo, la exposición temprana a microorganismos del entorno, los cambios en el estilo de vida, el tabaco o la terapia con antibióticos. Alteraciones en estos y otros aspectos, como el nacer por cesárea o haber sido alimentado mediante lactancia materna o no, pueden establecer una situación de desequilibrio microbiano tanto cualitativo, existencia de especies diferentes a las habituales, como cuantitativo, menor cantidad de bacterias beneficiosas, en el intestino⁽²⁶⁾. Este acontecimiento es denominado disbiosis intestinal⁽²⁷⁾.

Cuando la microbiota intestinal madura se halla en equilibrio se puede observar una dominancia, en un 90% ⁽²⁵⁾, de *Bacteroidetes* como representante de las bacterias gram negativas y *Firmicutes* de las gram positivas⁽²⁴⁾. Otras bacterias se encuentran en menor cantidad en adultos, como *Bifidobacterium*, típica del tracto intestinal del recién nacido por la ingesta de leche materna⁽²⁶⁾. Las bacterias beneficiosas que colonizan en esta situación el intestino crean una barrera epitelial con grandes cantidades de inmunoglobulina A, producida por las células plasmáticas situadas en las placas de Peyer, con función inmunitaria. Simultáneamente se procede a la secreción de sustancias antiinflamatorias como la interleucina 10 desde las células dendríticas intestinales⁽²³⁾. Sin embargo, se ha podido demostrar que en casos de enfermedad inflamatoria intestinal tanto *Bacteroidetes* como *Firmicutes* se aíslan en una menor cantidad en el intestino y la diversidad bacteriana de los huéspedes es menor. A esta alteración de la microbiota le siguen otras complicaciones derivadas de la actividad microbiana en el intestino, como la disminución de los ácidos grasos de cadena corta, sintetizados por bacterias beneficiosas del intestino, que aportan energía al colonocito. Tienen efectos antiinflamatorios y son beneficiosos para el correcto

funcionamiento del sistema inmune porque protegen la mucosa intestinal⁽²⁴⁾. Estos ácidos grasos de cadena corta, propionato, butirato y acetato, juegan además un papel importante en la inducción a la apoptosis de las células colónicas pro cancerígenas, ayudando a la prevención del cáncer colorrectal⁽²⁷⁾. En semejantes situaciones el huésped es más propenso a ser atacado por microorganismos patógenos, ya que una de sus primeras barreras de defensa, la barrera intestinal, se halla desprotegida.

Otras patologías como la obesidad o el Alzheimer han presentado relación con alteraciones en los microorganismos que habitan el intestino⁽²⁴⁾, pudiéndose asociar un mayor peso corporal con alteraciones en el ratio *Bacteroides:Firmicutes*⁽²³⁾, o la presencia de la patología neurológica degenerativa con la alteración en la síntesis de amiloides y lipopolisacáridos por parte de las bacterias intestinales, factores determinantes para el desencadenamiento de la enfermedad⁽²⁴⁾.

La microbiota, adicionalmente, ha demostrado encontrarse en contacto con el cerebro, estableciendo lo que se conoce como eje intestino-cerebro. Éste último modula, en cierto modo, la secreción, motilidad y permeabilidad intestinal, mientras que la microbiota, por su parte, se comunica con el cerebro mediante la estimulación de diversos receptores. Dicha comunicación se establece por medio del nervio vago o a través de una vía humoral, alterando la morfología y la química cerebral y potenciando la cantidad de GABA y serotonina en el organismo⁽²³⁾.

De esta manera se pone en evidencia la importancia de cuidar la microbiota intestinal con el objetivo de mantener un correcto estado de salud, modificando en lo posible los factores potencialmente peligrosos para el establecimiento de una situación de disbiosis intestinal y el desencadenamiento de una patología a nivel generalizado.

5.1.3. Alimentación y modificación de la microbiota intestinal.

La alimentación es llevada a cabo por todos los seres vivos con la finalidad de obtener los nutrientes necesarios para el correcto desarrollo y supervivencia. No obstante, en este caso, la alimentación cobra importancia desde una perspectiva diferente a la habitual, ya que aporta nutrientes no solo para el huésped, sino para el conjunto de microorganismos que habitan en el intestino del mismo. Si bien es cierto que todos los seres humanos nos alimentamos, el patrón de ingesta es único en cada persona, por lo que su microbiota intestinal también lo es, sin embargo, la alimentación resulta la vía más simple de intervención terapéutica para estabilizar los microorganismos intestinales⁽²⁷⁾.

Existen gran diversidad de estudios de microbiota fecal en humanos, con el objetivo principal de establecer una relación causa-efecto entre la ingesta de determinados alimentos y la presencia de ciertas bacterias intestinales^(23-25,27). Todos ellos han concluido que los hábitos alimentarios son determinantes de las colonias bacterianas del intestino de cada individuo y que, cuando éstas se componen de microorganismos beneficiosos aumenta la producción de vitaminas como la K y B12, y de ácidos grasos de cadena corta, hechos ventajosos para la salud⁽²³⁾. El patrón alimentario varía, además, dependiendo

de la zona geográfica en la que se habite, ya que las diferentes culturas tienen una manera propia de alimentarse. Un estudio realizado en un pueblo de cazadores y recolectores de Tanzania, con una dieta basada en alimentos ricos en fibra y bajos en grasa, concluyó que este tipo de ingestas se asociaban a una microbiota intestinal mucho más diversa y rica en el género *Prevotella*. Estas bacterias son capaces de captar la energía y los nutrientes de alimentos ricos en fibra vegetal. En cambio, las sociedades industrializadas, han demostrado presentar una microbiota fecal con predominio de *Bacteroides* asociados a una dieta rica en proteínas y grasa^(23,26). Aunque estas diferencias se agudizan entre sociedades distintas, también se han observado variaciones en la microbiota intestinal de personas de la misma cultura y edad. Por ejemplo, se puede afirmar que la dieta de aquellos ancianos que viven en sus hogares es mucho más rica en alimentos de origen vegetal y bajas en grasa. Por el contrario, los que viven en residencias de mayores parecen llevar una dieta más abundante en grasa y baja en fibra, potenciando el crecimiento de bacterias perjudiciales en el intestino, como proteobacterias y clostridios⁽²⁶⁾.

En consecuencia, es fácil pensar que cada nutriente va a tener un efecto específico sobre los microorganismos intestinales, y de hecho es así. Para asegurar una correcta alimentación y prevención de patologías han sido planteadas estrategias de concienciación basadas en un aumento de la ingesta de fibra en la dieta y una reducción en la ingesta proteica⁽²⁶⁾. Originariamente, las proteínas han demostrado disminuir la cantidad de *Bifidobacterium* y aumentar *Bacteroides* y *Clostridium* en personas cuya dieta se sustenta en la proteína de origen animal, principalmente cárnica. En contraposición, una alimentación rica en proteína vegetal o de suero de leche resulta antiinflamatoria, protectora de la mucosa intestinal y potenciadora de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* intestinales. Un estudio prospectivo realizado con 67.581 individuos concluyó que una dieta demasiado abundante en proteínas de la carne se asociaba con un aumento en el riesgo de padecer enfermedad inflamatoria intestinal⁽²⁴⁾. Además, las proteínas en exceso aumentan la presencia de bacterias patógenas productoras de compuestos tóxicos como el amonio, los derivados sulfurados y el óxido de trimetilamina. El óxido de trimetilamina es un metabolito que se sintetiza en el hígado y deriva de la producción de trimetilamina por la microbiota del intestino a partir del aminoácido L-carnitina. Dicho compuesto se relaciona con el riesgo de enfermedad cardiovascular y con una disminución intestinal de *Bifidobacterium longum*, el género *Roseburia* y el orden *Lactobacillales*⁽²⁵⁾.

El consumo de grasas también afecta a la microbiota, pero sus efectos dependen tanto de la cantidad como del tipo de ácidos grasos⁽²⁵⁾. Las dietas bajas en grasas totales promueven la colonización de *Bifidobacterium* mientras que las ricas en grasas saturadas y trans, provocan un aumento de *Faecalibacterium* en el tracto intestinal⁽²⁴⁾. La grasa es capaz de disminuir la diversidad microbiana y, especialmente, la de bacterias protectoras. Este hecho desemboca en un aumento de la permeabilidad intestinal y, por consiguiente, de lipopolisacáridos en sangre, induciendo un estado de inflamación sistémica⁽²⁵⁾. Dentro de los nutrientes, los hidratos de carbono son los que más influyen sobre la

composición de la microbiota intestinal^(24,25). Existen dos clases de hidratos de carbono, los digeribles y los no digeribles. Los primeros se absorben en el intestino en forma de mono y disacáridos, estimulando la liberación de insulina en sangre. Entre estos hidratos de carbono digeribles se encuentra la lactosa, capaz de aumentar la síntesis de ácidos grasos de cadena corta y, en algunas personas, inducir un estado patológico de irritación intestinal, conocido como intolerancia a la lactosa⁽²⁴⁾. Los hidratos de carbono no digeribles, como la fibra y el almidón resistente, no se degradan en el intestino delgado, sino que llegan intactos hasta el grueso, donde son fermentados por los microorganismos existentes. Así, se puede afirmar que realizan un papel prebiótico, es decir, sirven de alimento para las bacterias beneficiosas del intestino⁽²⁴⁾. La fibra, tanto soluble como insoluble, promueve la presencia de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Roseburia* mientras que disminuye la presencia de *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* y *Listeria spp.*⁽²⁵⁾. Además de la fibra, otras fuentes de hidratos de carbono no digeribles como el almidón resistente, la inulina, la soja, avena, fructanos, polidextrosas, fructooligosacáridos y galactooligosacáridos han demostrado reducir la producción de citoquinas proinflamatorias como la interleucina 6, mejorar la resistencia a la insulina, el colesterol total y LDL, los triglicéridos y la hemoglobina glicada⁽²⁴⁾. Adicionalmente suponen una fuente de ácidos grasos de cadena corta para el mantenimiento del GALT, la protección frente al cáncer de colon y la regulación del metabolismo lipídico^(24,25). Contrariamente, cuando estos hidratos de carbono no están presentes en la dieta de un individuo el número de bacterias intestinales disminuye⁽²⁴⁾.

En la actualidad la industria ha desarrollado sustitutos al azúcar común, los edulcorantes, con efectos negativos sobre la microbiota intestinal. Estas sustancias aumentan la prevalencia de *Bacteroides* y reducen la de *Lactobacillus reuteri*. A pesar de ser los factores más importantes en la determinación de la microbiota intestinal, no solo los macronutrientes afectan a su composición. En el caso de los polifenoles hallados en los alimentos de origen vegetal se ha podido demostrar la protección que ejercen frente al cáncer y el aumento de la proteína C reactiva, indicativa de inflamación⁽²⁴⁾. Adicionalmente reducen la presencia de *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* y *Clostridium* a nivel intestinal. Por último, existen alimentos cuyos procesos de obtención les dotan de la presencia de microorganismos beneficiosos. Estos alimentos se denominan probióticos y es el caso del yogur⁽²⁴⁾. Su función principal es favorecer la presencia de *Bifidobacterium*, *Streptococcus* y *Lactobacillus*, así como potenciar la inmunidad intestinal. Para ello aumenta la síntesis de inmunoglobulina A y evita la colonización masiva por bacterias patógenas, como *Escherichia coli* o *Helicobacter pylori*⁽²⁴⁾.

Estas averiguaciones demuestran que los alimentos, de manera aislada, producen modificaciones en la microbiota intestinal. Sin embargo, es importante estudiar la dieta como un conjunto y no como el consumo de ciertos alimentos. La dieta Mediterránea, estudiada como un patrón complejo de alimentación, es capaz de aumentar el contenido intestinal de *Prevotella*, *Firmicutes*, *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, reduciendo a su vez el de *Clostridium*. El establecimiento de este microbioma deriva en un aumento de los ácidos grasos de cadena corta, una reducción en la incidencia de obesidad, una

reducción de la inflamación y una mejora en el perfil lipídico⁽²⁴⁾. Potenciándose así un estado de salud óptimo mediante el cuidado de la microbiota intestinal a través de la alimentación.

5.2. Leche materna, producción y características.

5.2.1. Anatomía de la mama.

La mama es un órgano glandular localizado en la fascia profunda del pectoral mayor del que se separa por un tejido conjuntivo laxo creando un hueco denominado espacio retromamario que le dota de cierto grado de movimiento.

Está compuesta por las glándulas mamarias, piel asociada y tejido conjuntivo. En mujeres no lactantes la grasa constituye componente dominante mientras que en las mujeres lactantes el tejido glandular es el que predomina.

Las glándulas mamarias son un tipo de glándulas sudoríparas modificadas que se encuentran en la fascia superficial, por delante de los músculos pectorales y la pared torácica⁽²⁸⁾.

Las glándulas se componen de unas estructuras con forma de pétalos denominadas lóbulos, en cada glándula hay entre 15 y 20 de estos lóbulos. Por su parte, cada lóbulo está dividido en lobulillos y estos terminan en otra conformación conocida como bulbos donde se fabrica la leche y que se conectan con los lobulillos, y estos a su vez con los lóbulos⁽²⁹⁾, mediante unos ductos llamados conductos galactóforos que conducen la leche del bulbo al exterior a través del pezón. Los huecos entre las citadas estructuras se rellenan con grasa y tejido conectivo^(28,30).

Exteriormente la mama cuenta con el pezón y la areola, un tejido cutáneo coloreado que lo rodea⁽²⁸⁾ y que tiene un diámetro y color variables, desde el rosa al marrón, que puede cambiar durante la gestación. El pezón es una protuberancia cónica que se encuentra en el centro de la areola y que supone la conexión de los conductos galactóforos con el exterior, es decir, es el lugar por el que sale la leche materna⁽³⁰⁾.



FIGURA 5: ASPECTO EXTERNO DE LA MAMA (MODIFICADA)⁽³¹⁾.

En cuanto a la vascularización mamaria se puede hablar de aporte arterial y drenaje venoso que suelen encontrarse de forma paralela y que se producen por diversas vías. El aporte de sangre arterial se realiza: lateralmente por las ramas de la arteria axilar, medialmente por las ramas de la arteria torácica interna y a través de ramas de arterias intercostales que atraviesan la pared torácica y el músculo suprayacente. El drenaje se lleva a cabo por ramas que drenan en última instancia en las venas axilar, torácica interna e intercostal.

La inervación de la región mamaria se produce por medio de las ramas de los nervios cutáneos intercostales, del segundo al sexto, anteriores y laterales. En el caso del pezón la inervación procede del cuarto nervio intercostal⁽²⁸⁾.

El sistema linfático está formado por los vasos linfáticos y los ganglios, que son unas terminaciones nodulares con forma de racimo, y su principal función es la de crear defensas y activarlas para combatir infecciones⁽³⁰⁾.

En la mama, el drenaje linfático se realiza casi en su totalidad, un 75%, mediante los vasos linfáticos que drenan de forma lateral y superior en los nódulos de la axila. Adicionalmente, la mayor parte del drenaje restante se realiza en los ganglios paraesternales de la pared torácica anterior y una pequeña proporción del drenaje se lleva a cabo a través de los vasos contiguos a las ramas laterales de las arterias intercostales posteriores llegando hasta los nódulos intercostales que se encuentran entre las cabezas y cuellos de las costillas⁽²⁸⁾.

La anatomía de la mama no es estática, sino que se mantiene en continuo cambio ya que sobre ella tienen efecto diferentes hormonas circulantes que no siempre se encuentran en los mismos niveles en sangre. Los estrógenos son una de las hormonas que influyen en la mama, se producen en los ovarios y su función es la de ayudar a la maduración del aparato reproductor para hacerlo fértil. La progesterona es la otra hormona importante para esta glándula porque favorece su desarrollo y funcionamiento óptimo⁽³⁰⁾.

Estas hormonas van variando durante las diferentes etapas del ciclo vital de la mujer, por lo que el aspecto y el funcionamiento mamario también cambiará, adaptándose al momento evolutivo de la persona y a sus necesidades, como en el momento de la lactancia.

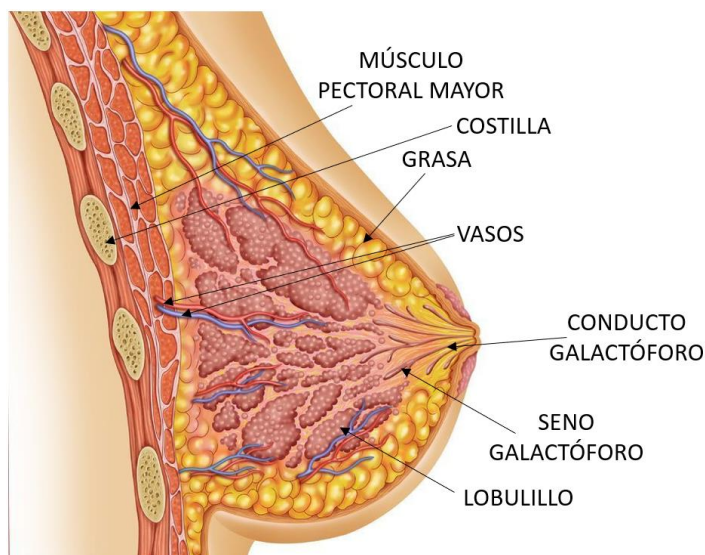


FIGURA 6: CORTE SAGITAL DE LA MAMA (MODIFICADO)⁽³²⁾.

5.2.2. Lactogénesis.

La lactancia se define como la secreción de leche por parte de la glándula mamaria, y se encuentra influenciada por un complejo sistema hormonal⁽³³⁾. La mama es un órgano dinámico, es decir, no se mantiene estable a lo largo del tiempo, sino que cambia acorde con la situación hormonal de la mujer durante la pubertad, el embarazo y la lactancia⁽³⁴⁾. Cuando el organismo se prepara para una posible lactancia, se desencadenan diferentes procesos con el fin común de adaptar la anatomía y funcionalidad mamaria a las necesidades de un futuro bebé al que alimentar^(33,34). Durante la gestación, la hormona gonadotropina coriónica favorece el crecimiento y diferenciación de un tipo de lóbulo mamario, denominado tipo 3, a su vez, el componente glandular de la mama aumenta hasta conformarse principalmente por elementos epiteliales, y las células alveolares maduran⁽³⁴⁾. Una vez adaptada la anatomía mamaria a la situación, comienza lo que puramente se denomina lactogénesis, un proceso que consta de dos fases diferenciadas^(33,34).

La fase 1 se conoce como iniciación secretora⁽³⁴⁾. Tiene lugar durante la segunda mitad del embarazo, las células epiteliales de los alveolos mamarios se diferencian en otras, los lactocitos, con capacidad para sintetizar componentes de la leche. En este momento, la mama es capaz de excretar, a través del pezón, pequeñas cantidades de un fluido proteico conocido como calostro. Sin embargo, los elevados niveles de progesterona durante la gestación, hacen que no se puedan sintetizar grandes cantidades de leche hasta el nacimiento del bebé. En el momento del alumbramiento la placenta se expulsa y tanto la progesterona como los estrógenos caen bruscamente. A su vez, otras hormonas aumentan, son la prolactina, la insulina y el cortisol, que estimulan la síntesis de leche en grandes cantidades, dando paso a la fase 2⁽³³⁾. Esta fase también se llama de activación secretora⁽³⁴⁾ y consiste en el aumento de la capacidad de las células epiteliales de sintetizar leche⁽³³⁾, que aumentará poco a poco manifestándose con una hinchazón de los senos⁽³⁴⁾. El volumen de leche materna producido pasará de unos 100ml a

500ml en cuatro días tras el parto, y hasta unos 650ml el octavo día. Si esa hinchazón mamaria se retrasa más de 72 horas se determina que existe un retraso en la subida de leche⁽³³⁾. Este retraso es habitual en madres primerizas, aquellas que han dado al luz por cesárea, con diabetes, cuando haya habido un parto vaginal estresante y si ha quedado placenta retenida dentro del útero⁽³⁴⁾. Una vez el neonato comience a succionar el pezón materno se estimulará tanto la pituitaria anterior, que libera prolactina, como la posterior, encargada de secretar oxitocina. Cuando esto suceda la lactancia podrá prolongarse el tiempo deseado, siempre y cuando se mantenga el estímulo liberador de la cascada hormonal para la síntesis de la leche, la succión del bebé. La prolactina tiene como función principal el crecimiento ductal de la glándula mamaria, la proliferación de las células epiteliales y la inducción de las proteínas de la leche. Puede regularse tanto positiva como negativamente, según se mantenga o cese la lactancia materna⁽³⁴⁾. La oxitocina se libera por estimulación táctil del complejo areola-pezón, que manda señales al hipotálamo para su secreción⁽³⁴⁾. Una vez liberada por la pituitaria, interactúa con los receptores de las células mioepiteliales localizados en los alveolos y conductos galactóforos. Dicha interacción desencadena una contracción de las células que deriva en la eyección de leche hacia el exterior por la glándula mamaria⁽³³⁾. Para que se produzca una buena síntesis y eyección de la leche materna es necesario un óptimo funcionamiento del hipotálamo, la hipófisis y las hormonas mencionadas. Además, el cuerpo materno debe tener suficientes nutrientes y energía que poder destinar a esta tarea, por ello, durante la lactancia se estima que los requerimientos aumentan unas 500Kcal diarias⁽³⁴⁾.

La leche materna contiene diferentes nutrientes y de la síntesis de algunos de ellos se encarga la prolactina. Esta hormona funciona como estimulante de la síntesis proteica y de lactosa de la leche materna. Los lípidos, por ejemplo, son sintetizados en la propia mama, concretamente en el citoplasma de las células alveolares. Estas grasas se combinan creando gotas grandes que se agrupan en la membrana plasmática apical y son secretadas en forma de glóbulos de grasa. Por el contrario, otros elementos no son sintetizados en la mama, sino que llegan a ella a través de dos rutas potenciadas por el aumento del flujo sanguíneo y linfático hacia la misma. Son la ruta paracelular, consistente en el paso de sustancias a través del espacio intercelular de una célula a otra, y la ruta transcelular, donde el paso de sustancias se establece en las membranas apicales y basolaterales de las células. Finalmente, ciertos sustratos necesarios para la síntesis mamaria de componentes como la lactosa llegan hasta ella por transportadores. Es el caso de la glucosa, que entra a la mama a través del transportador GLUT1 y otro transportador de glucosa dependiente de sodio, SGLT⁽³³⁾.

En el momento en el que se produce el cese de la lactancia aumenta la presión intramamaria⁽³⁴⁾ y se acumula una sustancia denominada polipéptido inhibidor de retroalimentación de la lactancia⁽³³⁾. El papel de este polipéptido durante la lactancia es regular la cantidad de leche producida según las necesidades del bebé. Al cesar la succión las necesidades también desaparecen, la producción de leche disminuye y comienza la involución de la mama a un estado similar al pregestacional⁽³⁴⁾.

5.2.3. Composición de la leche materna.

La leche materna es un fluido dinámico, no se mantiene estable en composición durante toda la lactancia, sino que se ajusta a las necesidades del recién nacido en cada momento. Se pueden identificar tres etapas en la producción de leche materna según su configuración nutricional y de compuestos bioactivos: calostro, leche de transición y leche madura^(33,35,36).

El calostro es la primera leche, se sintetiza en mayor volumen del segundo al sexto día tras el parto habitualmente⁽³⁶⁾. Tiene un color amarillo característico y es secretado en menor volumen que la leche madura. Es rico en proteínas y minerales pero pobre en lactosa, grasas y ciertas vitaminas⁽³⁵⁾, excepto vitamina A, B12 y K⁽³⁶⁾. Sin embargo, tiene mayor cantidad de cloruro, sodio y magnesio, aunque menor de calcio y potasio que la leche definitiva⁽³³⁾. Este fluido contiene elevadas cantidades de compuestos inmunológicos, como inmunoglobulina A, lactoferrina, leucocitos y otros factores de desarrollo, como el factor de crecimiento epidermoide. Su particular composición hace que la función principal que se atribuye al calostro sea inmunológica y trófica, no nutricional⁽³⁵⁾. Una vez pasado el sexto día, y hasta el decimoquinto, se presenta un nuevo tipo de leche, la leche de transición. Si bien su composición es similar a la del calostro, ésta es secretada en volúmenes más elevados, con el objetivo de suplir las necesidades para el crecimiento y desarrollo del neonato⁽³³⁾. Su producción deriva del cierre de las uniones estrechas del epitelio mamario, desembocando en una reducción de la ratio sodio/potasio y aumentando de esta forma la concentración de lactosa, su principal diferencia con su antecesor. Respecto de la leche madura, la de transición contiene mayor proporción de proteínas y grasas⁽³⁵⁾. Quince días tras el nacimiento del bebé se establece la leche madura, o leche definitiva, que va a mantenerse hasta el cese de la lactancia. Su composición nutricional consta de un 6,9-7,2% de hidratos de carbono en forma de lactosa, de 3-5% de grasas, 0,8-0,9% de contenido proteico y un contenido mineral del 0,2% aproximadamente⁽³³⁾. El aporte energético de la leche materna se encuentra alrededor de unas 60-70Kcal/dl. El contenido y el aporte calórico de la leche varían tanto de una madre a otra, como en una misma mujer de una toma a otra e, incluso, al principio y final de una misma toma⁽³⁵⁾. Esta variación pone de manifiesto la importancia del estudio de la composición de la leche materna desde un punto de vista cualitativo y no cuantitativo, puesto que existen evidencias de que la alimentación materna puede alterar el porcentaje de ciertos nutrientes presentes en la leche⁽³⁶⁾.

Los hidratos de carbono de la leche madura se encuentran mayoritariamente en forma de lactosa. Se trata de un disacárido muy estable a lo largo de la lactancia y que aumenta su presencia en la leche madura respecto del calostro o la leche de transición⁽³⁵⁾. Actualmente, no se han desarrollado estudios que demuestren una relación entre una ingesta elevada de lactosa por parte de la madre y un aumento de la misma en la leche materna⁽³⁶⁾. Los oligosacáridos de la leche materna constituyen otro tipo de hidratos de carbono con un papel muy relevante en la lactancia^(33,35). Son glicanos complejos presentes en la leche materna y, aunque predominan en el calostro, se mantienen en grandes cantidades durante

toda la lactancia, siendo el tercer componente más abundante, detrás de la lactosa y las grasas. Su función es actuar como prebióticos, alimentando las comunidades bacterianas del intestino del recién nacido y previniendo la adhesión de patógenos a su epitelio intestinal. Precisamente, una de las bacterias más abundantes en la microbiota intestinal del neonato, *Bifidobacterium spp.*, ha demostrado tener la capacidad de utilizar los oligosacáridos de la leche materna como sustrato para su supervivencia y proliferación. Estos oligosacáridos se hallan ausentes en las leches de fórmula y, tratando de suplir esta carencia, se les añaden otros oligosacáridos como fructooligosacáridos y galactooligosacáridos que parecen tener un efecto similar sobre *Bifidobacterium spp.*⁽³³⁾. El contenido graso de la leche materna sí ha demostrado estar influenciado por la alimentación de la madre, en especial los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, siendo interesante la suplementación con omega-3 durante la lactancia⁽³⁵⁾, por sus efectos beneficiosos para la salud tanto materna como del bebé. Sin embargo, dicha relación no se ha podido establecer para otros tipos de grasas porque, a pesar de existir estudios que sí encuentran asociación, muchos otros no lo hacen⁽³⁶⁾. En lo que a proteínas se refiere, en la leche materna se pueden encontrar dos grandes grupos, las proteínas del suero y la caseína. Dentro de estos se hallan diversidad de polipéptidos diferentes, entre los que destacan la α -lactoalbúmina, lactoferrina, inmunoglobulina A, lisozima y albúmina sérica. Como parte de los compuestos nitrogenados se pueden encontrar urea, ácido úrico, creatina, creatinina, aminoácidos y nucleótidos⁽³⁵⁾. Este macronutriente no se ve afectado por las ingestas proteicas de la madre, aunque disminuye su presencia cuando aumenta la cantidad de la leche sintetizada^(35,36). Contrariamente a los hidratos y las proteínas, el contenido de micronutrientes de la leche materna depende principalmente de la dieta y reservas maternas⁽³⁵⁾, en especial el contenido de vitamina C y zinc⁽³⁶⁾. En la leche madura destaca la presencia de vitamina A, B1, B2, B6, B12, vitamina D y minerales como el yodo. Habitualmente se realiza, como profilaxis, una suplementación materna de vitamina D y K para asegurar los niveles adecuados en la leche materna y, por consiguiente, en el lactante. La suplementación con vitamina D se hace tanto a nivel materno como del bebé, en especial en los nacidos durante los meses de invierno o si a la madre no le ha dado mucho el sol, hasta los 12 meses de edad⁽³⁵⁾.

Además de sustancias nutritivas, la leche materna contiene otros compuestos cuya función no es aportar alimento al recién nacido, sino modular procesos biológicos con el objetivo de potenciar la salud, los compuestos bioactivos. Tienen tres orígenes principales, pueden haber sido sintetizados directamente por el epitelio mamario, por las células presentes en la leche materna o haber llegado hasta ésta mediante transportadores desde el suero materno^(33,35). Los factores de crecimiento son un tipo de compuestos bioactivos con efectos sobre el tracto intestinal, el sistema vascular, el sistema nervioso y el endocrino. Uno de los más importantes es el factor de crecimiento epidermoide, su papel consiste en ayudar a la maduración de la mucosa intestinal estimulando los enterocitos para la síntesis de DNA, división celular, síntesis proteica y la absorción adecuada de agua y glucosa a nivel intestinal⁽³⁵⁾. El factor de desarrollo neuronal tiene una presencia clave en la leche materna ya que ayuda a la maduración del sistema

nervioso neonatal, favorece el peristaltismo intestinal e incrementa la supervivencia y crecimiento de las neuronas. Por otra parte, los factores de crecimiento de la insulina se pueden aislar en cantidades elevadas en el calostro y, a pesar de que van disminuyendo en la leche madura, cuentan con funciones muy diversas e importantes. Entre estas funciones destaca la protección frente a la atrofia intestinal, la protección de los enterocitos y la defensa frente al estrés oxidativo. Asimismo, potencian el crecimiento de tejidos en el recién nacido⁽³⁵⁾. Otro factor de crecimiento abundante en la leche materna es el factor de crecimiento vascular del endotelio, con una función muy concreta, favorecer el desarrollo vascular. No obstante, en la leche madura, se concentran, además de estos factores de crecimiento, ciertas hormonas con papeles interesantes en la salud del recién nacido. La calcitonina y somatostatina participan en el mantenimiento de la biodiversidad bacteriana del lumen intestinal, evitando su degradación, mientras que la adiponectina se encarga de regular el metabolismo y la inflamación, atravesando la barrera intestinal y protegiendo frente a la obesidad adulta. Concluyendo con esta clase de compuestos de la leche materna, cabe destacar la presencia de leptina y ghrelina, hormonas reguladoras del hambre y la saciedad⁽³⁵⁾.

Al margen de los factores de crecimiento se aíslan en la leche materna definitiva otros componentes bioactivos como los oligosacáridos de la leche humana, con función prebiótica, micro-RNA⁽³³⁾ y factores inmunológicos⁽³⁵⁾. Los micro-RNA son secuencias no codificantes de RNA que regulan la expresión de genes y pueden aislarse en diferentes fluidos corporales. La leche materna es especialmente rica en estas secuencias y se cree que tienen un papel fundamental en el desarrollo del bebé, la maduración de su sistema inmune, en particular, de las células B y T. Además, se asocia a los micro-RNA con la regulación del metabolismo de los lípidos, sin embargo, el funcionamiento exacto se desconoce y es necesario continuar investigando al respecto⁽³³⁾. Los factores inmunológicos de la leche materna, últimos compuestos bioactivos a estudiar, tienen como cometido fundamental el proteger al organismo frente a la infección y la inflamación. A nivel celular, se identifican linfocitos, macrófagos y células T predominantemente. Los monocitos se transforman en macrófagos con función inmunitaria. Las células dendríticas son células muy diferenciadas cuya finalidad es estimular la actividad de las células T, protegiendo al neonato y favoreciendo el desarrollo de su sistema inmunitario. En la leche materna se encuentran también citoquinas, especialmente el factor de crecimiento transformante beta, TGF- β , dedicado a la reparación, prevención de alergias y con propiedades antiinflamatorias. Asimismo, las interleucinas, otro tipo de citoquinas presentes en la leche, se dedican a regular la inflamación, la fiebre, la maduración del intestino y sirven de protección frente a posibles daños⁽³⁵⁾. Entre los factores inmunológicos, también se pueden identificar anticuerpos, destacando la presencia de inmunoglobulinas A, en mayor proporción, M y G. Las inmunoglobulinas ayudan a combatir infecciones y, como el resto de factores inmunológicos, se hallan más concentradas en el calostro. Tanto la lactoferrina como la glicoproteína fijadora de hierro, ejercen su función protegiendo al bebé frente a virus, hongos y bacterias patógenas. Por último, los glóbulos grasos de la leche contienen en su estructura sustancias protectoras

y beneficiosas para el tracto intestinal, las mucinas MUC1 y MUC4, que bloquean infecciones por diferentes parásitos como la *Salmonella*⁽³⁵⁾.

La leche, por tanto, demuestra ser un fluido muy complejo que es capaz de aportar todas las sustancias, tanto nutritivas como no nutritivas, necesarias para mantener un nivel de crecimiento, desarrollo y protección frente a patógenos óptimo para el recién nacido. Pero la leche es incluso un líquido vivo, puesto que se encuentran en ella una cantidad importante de microorganismos bacterianos, constituyendo la segunda fuente bacteriana más importante para el recién nacido tras el parto por vía vaginal⁽³³⁾. Las características y el origen de la microbiota de la leche materna se analizarán con profundidad más adelante.

El dinamismo y la vitalidad de la leche del pecho materno obligan a tener especial cuidado con ella cuando se almacena una vez extraída, de manera artificial, con un sacaleches. Si este almacenaje no se realiza correctamente, pueden producirse pérdidas de nutrientes como la vitamina C o alterarse la presencia microbiana⁽³⁵⁾. Estas pérdidas tienen como consecuencia que el recién nacido no ingiera una leche de la misma calidad que aquellos que la obtienen de la succión directa del pezón. Por ello, resulta indispensable la realización de una técnica de conservación adecuada, y someter a la misma a pasteurización solo cuando sea necesario por motivos de prevención de transmisión de enfermedades en los bancos de leche materna^(35,37).

5.2.4. Origen de la microbiota de la leche materna.

El descubrimiento de la presencia de bacterias en la leche materna es muy reciente. Históricamente, la leche materna se ha considerado un fluido estéril, pero esto no es así^(33,37-39). Actualmente, numerosos estudios de la microbiota de la leche materna se llevan a cabo con la intención de determinar las bacterias presentes y el origen de las mismas. Estos estudios se realizan mediante técnicas de extracción y análisis de genes 16s de RNA bacteriano. El primer estudio sobre el análisis microbiano de la leche materna determinó que la mayoría de los microorganismos encontrados estaban presentes en todas las muestras, suponiendo aproximadamente, la mitad de toda la microbiota de la leche materna⁽³⁹⁾. Los géneros bacterianos predominantes son *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Ralstonia*, *Propionibacterium*, *Sphingomonas* y *Bradyrhizobiaceae*. La leche materna es igualmente rica en *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, denominadas bacterias probióticas por la OMS y la FAO. Se clasifica una bacteria como probiótica cuando consumida en cantidades adecuadas tiene un efecto positivo sobre la salud del individuo. *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son capaces de resistir los jugos gástricos y sales biliares, colonizar el intestino, adherirse a la mucosa, inducir respuestas antiinflamatorias, inhibir la adhesión de patógenos y estimular el sistema inmune⁽³³⁾. Estas averiguaciones concluyeron que la leche no es un fluido estéril, sino todo lo contrario, constituyendo una gran fuente de bacterias. El bebé, con la ingesta de 800ml de leche diarios, está consumiendo entre 10^5 y 10^7 bacterias que colonizarán su intestino⁽³⁹⁾.

Una vez descubierta la presencia de bacterias en la leche, se empezó a estudiar el origen de estos microorganismos. Para explicar este fenómeno se plantean tres hipótesis. La primera, afirmaba la presencia de una leche estéril que se contaminaba con las bacterias de la piel de la madre al salir a través del pezón. Esta hipótesis se sustentaba en la presencia de bacterias de la piel materna en la leche, como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Propionibacterium*^(38,39). La segunda hipótesis, era partidaria de una contaminación de la leche mediante un flujo retrógrado por la succión del bebé durante el amamantamiento. Es decir, el bebé ingería bacterias de la piel de la madre y junto con sus propias bacterias orales contaminaba la leche más externa de la glándula mamaria, mediante una reinyección de leche hacia la misma⁽³⁷⁾. Sin embargo, ambas hipótesis se han desechado como causas principales por diferentes aspectos. El análisis microbiano del calostro de madres que no habían comenzado a amamantar demostró la presencia de bacterias que no podían tener su origen en el flujo retrógrado por la succión. Otros estudios observaron la existencia de bacterias anaeróbicas, como *Bifidobacterium*, cuyo origen no podía ser la piel de la madre ni la boca del neonato, ya que son superficies en continuo contacto con el exterior^(33,37-39). Además, la presencia de bacterias similares en la leche y en muestras fecales de la madre derivó en la tercera hipótesis que, a día de hoy, se mantiene vigente como el origen principal de la microbiota láctica mamaria, y explica la existencia de una ruta endógena de transporte bacteriano. Esta hipótesis se conoce como ruta entero-mamaria y se basa en la existencia de una translocación bacteriana desde el intestino hasta la glándula mamaria⁽³⁸⁾. Si bien es cierto que tanto la piel de la madre como el flujo retrógrado aportan microorganismos a la leche y, por tanto, a la microbiota intestinal del neonato, es la ruta entero-mamaria la principal responsable de la microbiota establecida⁽³⁸⁾. En el intestino, las células dendríticas, CDs, y CD18+, son capaces de captar las bacterias intestinales beneficiosas y extraerlas del lumen a través de las uniones estrechas estableciendo un espacio entre las células epiteliales del mismo. Una vez retiradas del lumen, se mantienen dentro de las células dendríticas o de los macrófagos⁽³⁹⁾. Las células dendríticas, son capaces de retener las bacterias hasta que sea necesario destinarlas a la glándula mamaria⁽³³⁾. Posteriormente se transportan, con ayuda de las células mononucleares, a través del sistema linfoide asociado a la mucosa hacia otras localizaciones corporales, entre las que se halla la glándula mamaria. Dicho transporte se lleva a cabo durante el último trimestre de embarazo y la lactancia, donde la translocación bacteriana es más importante. La translocación bacteriana tiene su origen en embarazo y la lactancia. En estas etapas, las placas de Peyer se hacen más grandes y las cúpulas subepiteliales intestinales más prominentes. Esto facilita el acceso a las bacterias del intestino, que se encuentran en las cúpulas subepiteliales y las regiones interfoliculares de las placas de Peyer. Paralelamente, en el embarazo y la lactancia, aumenta el flujo sanguíneo y el drenaje linfático que llega a la mama, permitiendo movilizar una gran cantidad de células mononucleares, bacterias y factores inmunomoduladores como la inmunoglobulina A⁽³⁸⁾. El embarazo no solo potencia la presencia de translocación bacteriana, sino que estimula la aparición de otras alteraciones. Entre estas, destaca la alteración del pH intestinal y oral, así como la reducción de los jugos gástricos debido al aumento de la presión abdominal por el crecimiento fetal. Todo esto desencadena en

un pH intestinal más básico, que modulará la presencia de las bacterias en el intestino. Otro punto importante a tener en cuenta, es que durante la gestación las defensas maternas decaen, aumenta la permeabilidad intestinal y el peristaltismo se ralentiza. De esta manera, las heces con carga bacteriana se quedan retenidas en el intestino durante más tiempo del recomendado y, por la suma de la permeabilidad intestinal, la inmunosupresión, el pH básico y el aumento del flujo linfático las bacterias son más propensas a sufrir translocación⁽³⁸⁾. El fenómeno de translocación bacteriana resulta una forma de inmunomodulación corporal, y ayuda a la maduración intestinal del recién nacido. Nuevos estudios indican que esta translocación no ocurre solo desde el intestino, sino que bacterias aisladas en la saliva materna, como *Streptococcus*, se ha podido encontrar en cantidades aún mayores en la saliva de los lactantes, poniendo en evidencia una translocación bacteriana oro-mamaria. De esto se deriva una nueva, y más correcta, forma de denominar a esta ruta endógena bacteriana. La ruta oro-entero-mamaria^(37,38).

5.3. Lactancia materna, microbiota de la glándula mamaria y cáncer de mama.

5.3.1. Fisiopatología del cáncer de mama.

El cáncer de mama es la neoplasia más común entre las mujeres. Se trata de una patología heterogénea donde las causas genéticas solo pueden explicar el 5% de los casos. Sin embargo, la mayoría de estos tumores tienen un origen multifactorial, con especial importancia de los hábitos de vida⁽⁴⁰⁾. Dentro de la denominación de cáncer de mama se pueden encontrar diferentes clases de tumores, según si son o no invasivos, su origen, y el aspecto y funcionamiento de las células que los componen⁽⁴¹⁾.

- Carcinoma ductal sin situ (CDIS): El tipo más común de cáncer de mama no invasivo, es detectado 1 de cada 5 veces. Se trata de un carcinoma porque se halla en los tejidos, en este caso el tejido mamario, y es ductal porque comienza en los conductos lácteos. No se propaga fuera del conducto lácteo hacia otros tejidos mamarios circundantes, por lo que el CDIS no es un cáncer de mama invasivo. No pone en peligro la vida del paciente pero aumenta el riesgo de padecer otros tipos de tumores mamarios⁽⁴¹⁾.
- Carcinoma ductal invasivo (CDI): También llamado carcinoma ductal infiltrante, es el tipo más común de cáncer de mama, constituyendo hasta el 80% de los casos de neoplasias mamarias. Este tipo de tumores invaden los tejidos mamarios a pesar de haberse originado en los conductos lácteos, ha atravesado la pared del conducto y ha comenzado a propagarse por otros tejidos del pecho. Con el tiempo, puede diseminarse hacia los ganglios linfáticos y hacia otras áreas del cuerpo. Es más común en mujeres de edad avanzada, de 55 años en adelante, aunque también puede afectar a los hombres⁽⁴¹⁾.
- Carcinoma tubular de la mama: Es una variante poco común de carcinoma ductal invasivo, suele ser pequeño y se compone de células con apariencia similar a las no cancerígenas sanas. Crece lentamente y se propaga menos que otras clases de neoplasias mamarias invasivas, por lo que resulta sencillo de tratar. La edad promedio de su diagnóstico es entre los 45 y 70 años⁽⁴¹⁾.

- Carcinoma medular de la mama: Se trata de un subtipo poco común de cáncer ductal invasivo caracterizado por ser una masa suave y pulposa similar a la médula. Las células cancerígenas que lo constituyen, a pesar de ser muy anómalas y agresivas, no se comportan como tales y hacen que el tumor no crezca de forma rápida ni se propague hacia los ganglios. Afecta mayoritariamente a mujeres portadoras del gen BRCA1 entre 45 y 55 años⁽⁴¹⁾.
- Carcinoma mucinoso de la mama: Al igual que los dos anteriores, es una variante poco habitual del carcinoma ductal invasivo. Este tumor es peculiar ya que tiene su origen en la mucina que compone el moco que recubre las superficies internas del organismo. Las células cancerosas producen esta sustancia mucosa y, en este tipo de cáncer mamario, rodea las células cancerígenas que se sitúan flotando en ésta. Su tratamiento es sencillo debido a su lenta propagación. Su diagnóstico de media se concentra en mujeres de 60 años predominantemente⁽⁴¹⁾.
- Carcinoma papilar de la mama: Es un tumor mamario poco diagnosticado, tiene un borde definido y se compone de prolongaciones pequeñas en forma de dedos. Se dice que es un cáncer mamario de grado 2, ya que sus células no son similares a las sanas, pero tampoco se asemejan a las que resultan muy agresivas. Resulta habitual la coexistencia de este tipo de tumor con el carcinoma ductal in situ en el momento de su diagnóstico, predominantemente en mujeres menopáusicas⁽⁴¹⁾.
- Carcinoma cribiforme de la mama: Se compone de células cancerosas que invaden el estroma, la forma en la que se denomina a los tejidos conjuntivos de la mama. Este tipo de neoplasia se disemina por los conductos y lobulillos y cuenta con orificios entre las células cancerígenas que dotan al tumor con un aspecto de queso suizo. Sus células se comportan como las no cancerígenas, se ven como tales y su invasión es de bajo grado. Dentro de un tumor, ciertas partes pueden ser cribiformes y otras no⁽⁴¹⁾.
- Cáncer de mama inflamatorio: Es un tipo de cáncer de pecho poco frecuente y muy agresivo que comienza con el enrojecimiento e inflamación de la mama y se multiplica y propaga velozmente. Sus síntomas pueden empeorar incluso en horas, por ello, es importante su tratamiento inmediato tras el diagnóstico. El sobrepeso aumenta la probabilidad de padecer esta clase de tumor y también puede diagnosticarse en hombres, aunque es más común entre mujeres de una edad media de 57 años⁽⁴¹⁾.
- Carcinoma lobular invasivo: Conocido a su vez como carcinoma lobular infiltrante o CLI, es el segundo cáncer de mama más común tras el ductal invasivo. Comienza en los lobulillos e invade los tejidos mamarios que lo rodean. Es capaz de propagarse hacia los ganglios linfáticos y hacia otras zonas del cuerpo. El uso de terapias de reemplazo hormonal aumenta el riesgo de desarrollar un carcinoma lobular invasivo, que suele aparecer en torno a los 60 años en mujeres⁽⁴¹⁾.

- Carcinoma lobular in situ: Su abreviatura es CLIS y consiste en una o varias áreas de crecimiento celular anómalo que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama invasivo en un futuro. Estas células comienzan a crecer en los lobulillos y no se propagan hacia los tejidos. A pesar de ser denominado carcinoma no se trata de un verdadero cáncer de mama, sino que es un indicativo de probabilidad elevada de desarrollarlo, por ello, se puede conocer asimismo como neoplasia lobular. Se diagnostica habitualmente antes de la menopausia, entre los 40 y los 50 años y no es muy común en hombres. El número de mujeres con esta neoplasia se desconoce, ya que no se puede observar en las mamografías y no presenta síntomas⁽⁴¹⁾.
- Enfermedad de Paget en el pezón: Es una forma rara de cáncer de mama en el que las células malignas se acumulan en el pezón o a su alrededor. Tanto pezón como areola se vuelven escamosos, se enrojecen, producen comezón y se irritan. A pesar de que el origen de este cáncer no se conoce con precisión, se cree que las células cancerígenas se multiplican en los conductos lácteos de la mama y posteriormente salen a la superficie del pezón. No obstante, otras teorías apuestan por un origen directamente en el propio pezón. Los hombres también son diagnosticados de esta patología y en mujeres, suele desarrollarse a partir de los 50 años⁽⁴¹⁾.
- Tumores filoides de la mama: El nombre de este cáncer proviene de las células que lo conforman. Estas células se dividen siguiendo un patrón de hoja. Crecen velozmente pero no es habitual ver el tumor más allá del área mamaria. Los hay benignos, ambiguos y malignos, aunque esto últimos son los menos comunes. Los benignos se diagnostican en torno a los 40 años de edad y suelen preceder a los malignos⁽⁴¹⁾.

Por otra parte, los tumores mamarios pueden diferenciarse según tengan, o no, un crecimiento hormono-dependiente. Una vez diagnosticada una mujer con cáncer de mama, se realiza una biopsia en la que se extrae parte del tejido tumoral para su análisis. En estos análisis, entre otros parámetros, se estudia la presencia de determinadas proteínas que actúan como receptores de estrógenos y progesterona⁽⁴²⁾. Los cánceres de mama se dividen entre receptores positivos y negativos, según tengan o no dichas proteínas, un hecho importante a tener en cuenta para realizar un abordaje terapéutico adecuado de la patología. Con el objetivo de determinar la presencia de los receptores, se realiza sobre el tejido extraído en la biopsia un test conocido como prueba de inmunohistoquímica o IHC, positiva si, al menos, el 1% de las células examinadas poseen receptores de estrógenos o progesterona. Ésta prueba se realiza a todos los cánceres de seno invasivos y a los carcinomas ductales in situ. Cuando un tumor es positivo para estos receptores quiere decir que, en el momento que estrógenos y/o progesterona se unan a las proteínas, estas hormonas van a favorecer el crecimiento del cáncer⁽⁴²⁾. Las células pueden tener uno, ambos o ninguno de estos receptores, quedando la clasificación de la siguiente forma.

- ER+: El cáncer de seno tiene células con receptores de estrógenos.
- ER-: El cáncer de seno no tiene células con receptores de estrógenos.
- PR+: El tumor tiene receptores de progesterona en sus células.

- PR-: El tumor no tiene receptores de progesterona en sus células.
- Receptor de hormonas +: El tumor tiene uno o ambos receptores de hormonas en sus células, ya sea ER+/PR-, ER-/PR+ o ER+/PR+. Se conoce como HR+.
- Receptor de hormonas -: Menos del 1% de las células cancerosas tienen receptor hormonal de cualquier tipo. Se determina que no hay existencia de receptores hormonales y se conoce como HR-.

Los tumores con receptores de hormonas positivos resultan más sencillos de tratar, ya que crecen más lentamente y responden de manera favorable a la terapia hormonal, donde se emplea tanto una reducción de los estrógenos circulantes como un bloqueo en la unión de las hormonas a los receptores⁽⁴²⁾. Además, existe otro tipo de tumor mamario, el triple negativo. Es un cáncer donde no hay receptores de estrógenos ni de progesterona y, adicionalmente, el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, o proteína HER2 se sitúa en niveles bajos. Se trata de un cáncer predominante en mujeres jóvenes, de raza negra o con el gen BRCA1. Crece mucho más rápido que el resto de tumores y no se puede tratar con terapia hormonal ni con fármacos que tienen como diana la proteína HER2. Estas pacientes son candidatas a tratamiento con quimioterapia⁽⁴²⁾.

Teniendo en cuenta el estado de la proteína HER2, los cánceres también pueden denominarse de la siguiente forma⁽⁴³⁾.

- Cáncer luminal A: HR+/HER2- constituyen el 71% de los cánceres HR+.
- Cáncer luminal B: HR+/HER2+, suponen el 14%.
- Cáncer no luminal: HR-/HER2+, un porcentaje muy bajo del 5%.
- Cáncer triple negativo: HR-/HER2-, EL 10%⁽⁴³⁾.

5.3.2. Cáncer de mama y microbiota mamaria.

Como ya se ha puesto de manifiesto a lo largo de este trabajo, la alimentación es capaz de modular la microbiota intestinal de los seres humanos y, a su vez, su sistema inmune⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾. El cáncer no se produce de manera exógena únicamente por organismos patógenos, sino que también se desencadena por factores ambientales como el uso de antibióticos, xenobióticos, el tabaco, las hormonas y la dieta. Cuando los hábitos alimentarios de una mujer no son los adecuados, se establece en su intestino una situación de disbiosis que, como se ha explicado anteriormente, altera la barrera protectora intestinal y permite la translocación bacteriana de organismos y sustancias perjudiciales para la salud. Durante las situaciones de desequilibrio microbiano, el cuerpo se encuentra en un estado proinflamatorio causado por las bacterias que habitan en el intestino. Esta inflamación aumenta el riesgo de cáncer⁽⁴⁵⁾. Debido en gran parte a la translocación bacteriana que se produce a nivel intestinal, lo que comemos va a determinar las bacterias que se puedan aislar en la glándula mamaria, como ocurría con la leche en la lactancia⁽⁴⁴⁾. El estudio de Plaza-Díaz *et al.*⁽⁴⁶⁾ analizó la microbiota de la sangre, orina, heces y tejido mamario de mujeres entre 25 y 70 años diagnosticadas con cáncer de mama en primer y segundo estadio, y se

comparó con las mismas muestras tomadas en mujeres del mismo rango de edad sanas que se iban a someter a una cirugía de aumento o disminución de pecho. Los resultados mostraron una composición diferente entre la microbiota de ambos grupos, con un menor predominio de *Methylobacterium* en las pacientes con cáncer de mama⁽⁴⁶⁾. A su vez, se pudo demostrar que la microbiota de las mujeres con cáncer difiere de las sanas tanto en cantidad y tipo de bacterias, como en su funcionalidad, capacidad metabólica y facilidad para dañar el DNA⁽⁴⁶⁾. Así, es posible pensar que la microbiota intestinal afecta a la progresión del cáncer actuando sobre la inflamación y alterando la estabilidad genómica de las células del huésped⁽⁴⁷⁾.

La dieta mediterránea está considerada como una de las mejores dietas del mundo por su capacidad protectora frente a enfermedades cardiovasculares, metabólicas y cancerígenas, como el cáncer de mama. Esta alimentación se basa en el consumo de cereales integrales, pescados y carnes blancas, verduras, frutas y aceite de oliva⁽⁴⁴⁾. Muchos son los estudios que afirman que la dieta Mediterránea establece una microbiota intestinal saludable en los seres humanos, por ello, la barrera intestinal y el sistema inmune estarán preparados para defenderse de cualquier patógeno⁽²⁴⁾. Contrariamente, las dietas con un alto contenido en grasas, azúcares y alimentos procesados aumentan el riesgo de desarrollar tumores como consecuencia de la disbiosis intestinal, y por ende mamaria, que producen⁽⁴⁴⁾. Desde el momento en el que se establece una situación de disbiosis intestinal muchos parámetros como el volumen de agua, la concentración de iones, la presión osmótica y el pH se ven alterados. Este desequilibrio determina el crecimiento de diferentes bacterias proinflamatorias, que desencadenan un grave daño en la mucosa y un debilitamiento del sistema inmune⁽⁴⁷⁾. Según este estudio de *Rea et al.*⁽⁴⁷⁾ el intestino puede colonizarse por microorganismos patógenos que llegan a contribuir hasta en un 18% a la carcinogénesis. Mientras tanto, estas bacterias intestinales interactúan con los alimentos ingeridos, sintetizando metabolitos que aumentan la supervivencia de organismos patógenos responsables del daño en el DNA⁽⁴⁷⁾.

Otro factor a tener en cuenta es el papel del intestino en el metabolismo de los estrógenos (Figura 7), claves para el crecimiento de los tumores mamarios dependientes de hormonas. Los estrógenos, para ser eliminados han de metabolizarse en el hígado, donde son conjugados y excretados al lumen intestinal. Una vez allí son desconjugados por bacterias β -glucuronidasas y se reabsorben como estrógenos libres por vía enterohepática, llegando a diferentes partes del cuerpo, como la mama. Algunos de los metabolitos estrogénicos que se crean durante este proceso son sintetizados por bacterias como *Clostridia* y *Ruminococcaceae*, que se hayan en sobrecrecimiento cuando hay disbiosis⁽⁴⁷⁾. Otros, sin embargo, aparecen como consecuencia de reacciones de oxidación-reducción, produciendo un factor inductor del crecimiento de estrógenos, la estromedina, con potentes efectos carcinógenos⁽⁴⁷⁾.

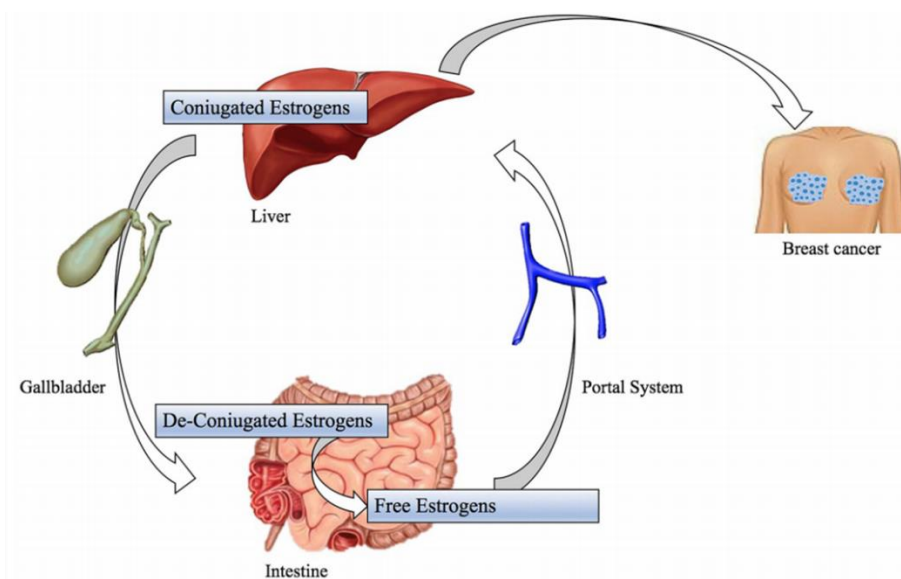


FIGURA 7: METABOLISMO DE LOS ESTRÓGENOS⁽⁴⁷⁾.

Si, por el contrario, la dieta de una mujer es equilibrada, su microbiota intestinal se encontrará en un estado de eubiosis, con una barrera intestinal fuerte. Esto se debe, en parte, a que la presencia de *Bacteroides* en las proporciones adecuadas potencia la inmunidad contra el cáncer, modulando las células dendríticas y la translocación bacteriana. De esta manera, se establece en el organismo una activación del sistema inmune y un ambiente antitumoral. Además, con la ingesta de alimentos ricos en fitoestrógenos y xenoestrógenos se puede ayudar a la microbiota a reducir la incidencia de cáncer de mama, ya que estos compuestos tienen propiedades antiestrogénicas⁽⁴⁷⁾. Con todo lo expuesto se puede afirmar la importancia de una correcta alimentación como moduladora de la microbiota mamaria y protectora del cáncer de mama. Durante el embarazo y la lactancia, además, la translocación bacteriana aumenta⁽³³⁾ y el riesgo de que los patógenos lleguen a la mama también resulta mayor. Como consecuencia, se hace indispensable llevar una alimentación variada, equilibrada, capaz de mantener estable la barrera intestinal y en un nivel adecuado los estrógenos circulantes con la finalidad de prevenir el cáncer de mama, especialmente el ER+, en mujeres que quieren dar de mamar a sus descendientes⁽⁴⁷⁾. No obstante, es necesario continuar investigando para conocer con mayor minuciosidad los mecanismos de acción por los que la microbiota participa en la prevención de este y otros tipos de cánceres⁽⁴⁷⁾.

5.3.3. Cáncer de mama y lactancia materna.

Según el Código Europeo Contra el Cáncer, el mecanismo por el que la lactancia materna protege frente al cáncer de mama no se comprende completamente⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, son muchos los estudios dedicados a analizar esta relación con el objetivo de determinar hasta qué punto la lactancia materna puede evitar el desarrollo del cáncer de mama^(40,43,49,50).

Todos los estudios revisados han podido demostrar una reducción del cáncer de mama con receptores de hormonas positivos, HR+, en las mujeres que han dado a luz frente a las que no lo han hecho. Así, el

parir es un factor protector frente a un tipo de neoplasia que resulta más común entre mujeres de edad avanzada, que crece más lentamente y cuyo tratamiento resulta más sencillo al poderse emplear terapias hormonales^(40,43,49,50). Por el contrario, como se puede observar en el estudio de *Redondo et al.*⁽⁴³⁾, el acto de parir aumenta las probabilidades de padecer cáncer de mama HR- y triple negativo⁽⁴³⁾. Los tumores que no cuentan con receptores de estrógenos ni de progesterona en sus células tienen una mayor prevalencia entre mujeres jóvenes y cuentan con un peor pronóstico. A esto se suma que, el hecho de haber parido, aumenta el riesgo de las madres de desarrollar este tipo de neoplasias mamarias. Es por esto que resulta de especial interés buscar una relación entre la lactancia materna y estos cánceres de mama^(40,43,49,50).

La lactancia materna sí parece ejercer un efecto protector frente al desarrollo de cáncer de mama no dependiente de hormonas, tanto HR- como triple negativo. Para lograr establecer esta relación se ha analizado en diversos estudios la incidencia de cáncer de mama de estos tipos entre mujeres mayores de edad, diagnosticadas y tratadas de cáncer de mama invasivo que hubieran parido previamente al diagnóstico del tumor^(40,43,49,50). En el estudio realizado sobre 510 mujeres gallegas por *Redondo et al.*⁽⁴³⁾ se pudo concluir que una lactancia nula o demasiado corta aportan una mayor probabilidad de tener cáncer de mama triple negativo. Mientras tanto, una lactancia prolongada de 7 meses o más disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama triple negativo frente a luminal A. Es decir, a la vez que el parir reduce la aparición de cáncer de tipo luminal A y aumenta el triple negativo, la lactancia ayuda a equilibrar esta situación, reduciendo de manera importante la incidencia de triple negativo en mujeres que hayan amamantado a su descendencia durante 7 meses o más, frente a aquellas que no lo hayan hecho⁽⁴³⁾. Resultados similares pueden encontrarse en el estudio de *Fortner et al.*⁽⁵⁰⁾. De las 200.000 mujeres incluidas en el mismo, procedentes de los Nurses' Health Studies I y II, habían parido el 93 y 67% respectivamente. Entre ellas, el 63% del NHS y el 79% en el NHSII nunca habían dado de mamar. Las mujeres que habían parido, pero no amamantado, presentaron una mayor incidencia de cáncer no dependiente de hormonas que aquellas que sí habían dado lactancia materna a sus bebés. Aportando mayor certeza al efecto protector de la lactancia frente al cáncer de mama HR- y triple negativo⁽⁵⁰⁾. *Islami et al.*⁽⁴⁰⁾, en su estudio realizado en 2015, tuvieron en cuenta otros factores que podían tener relación con la patología mamaria. Además del hecho de haber parido y dado o no de mamar, estudiaron la presencia de genes BRCA1 y BRCA2 en las mujeres analizadas. Aquellas portadoras del gen BRCA1 tienen una probabilidad mayor de desarrollar cánceres de mama no dependientes de hormonas y triples negativos, mientras que las que cuentan con el gen BRCA2 padecen con mayor frecuencia cánceres mamarios HR+. Los resultados mostraron que la lactancia materna resultaba más efectiva como método preventivo de cáncer de mama para las mujeres portadoras de BRCA1 y menos para las poseedoras de BRCA2⁽⁴⁰⁾. Otros estudios han encontrado una pequeña reducción del cáncer de mama con receptores de hormonas positivo entre las mujeres que han dado el pecho frente a las que han parido pero no han

amamantado, no obstante, estos resultados no son lo suficientemente consistentes y necesitan una mayor investigación^(40,49).

A pesar de que los mecanismos exactos por los que la lactancia puede proteger del cáncer de mama no están del todo claros, se han establecido diferentes hipótesis según el estado hormonal del cáncer al que se refieren^(40,49,50).

En el caso del cáncer de mama con receptor de hormonas positivo, a pesar de no existir suficiente evidencia de que la lactancia prevenga de su aparición, los estudios que sí han encontrado esta relación presentan hipótesis similares^(40,49). El mecanismo hormonal es el elegido para explicar estas situaciones. La lactancia materna disminuye los ciclos ovulatorios y, por consiguiente, la exposición mamaria a hormonas que favorecen el desarrollo de cáncer de mama HR+, como el estradiol y la progesterona. A su vez, la succión del pezón por el recién nacido reduce la cantidad de estrógenos circulantes, aumentando la protección frente al cáncer de mama con receptores para estas hormonas. Cuando el niño cumple los 6 meses, la lactancia se va complementando con alimentos sólidos, y la succión va disminuyendo. Esto supone un aumento progresivo de los estrógenos y una menor protección frente a este tipo de neoplasias mamarias⁽⁴⁹⁾. Referente a los cánceres de mama HR- y triple negativo se han encontrado vías no hormonales que protegen de estos tumores. La primera es la teoría del drenaje. Se piensa que, durante la lactancia, la mama se drena y expulsa toxinas y carcinógenos, disminuyendo la probabilidad de cáncer de mama no dependiente de hormonas⁽⁴⁹⁾. La segunda, y última teoría afirma que, en las mujeres que han dado de mamar, la involución del tejido de la mama se produce más lentamente que en aquellas que no han dado el pecho⁽⁵⁰⁾ y sus células mamarias se hallan más diferenciadas⁽⁴⁹⁾. Esta situación, hace que el pecho se encuentre más protegido frente al cáncer de mama a largo plazo en madres de bebés lactantes⁽⁵⁰⁾.

Aunque estos mecanismos se encuentran aceptados actualmente, se necesita más evidencia para poder afirmar que las vías por las que la lactancia materna protege frente al cáncer de mama triple negativo y HR- son las descritas. En el caso de la protección frente al cáncer de mama con receptor de hormonas positivo, más evidencia es necesaria tanto para aceptar la hipótesis del mecanismo de acción como para afirmar que la lactancia protege de su desarrollo. En este último caso, los estudios encontrados no son suficientes para poder hacerlo^(40,43,49,50). De esta forma, se concluye que una lactancia materna suficientemente prolongada es capaz de reducir la incidencia de cáncer de mama con receptor de hormonas negativo y triple negativo, sin embargo, no se puede concluir lo mismo con el cáncer HR+^(40,43,49,50).

5.4. Lactancia materna, colonización intestinal y sistema inmune del recién nacido.

5.4.1. Lactancia materna y colonización intestinal del recién nacido.

Los seres humanos, nos encontramos en contacto con diferentes tipos de microorganismos bacterianos desde el desarrollo intrauterino. A pesar de ello, la primera gran colonización del intestino del recién nacido se produce en el momento del parto. Cuando un bebé nace mediante vía vaginal, se impregna con una gran variedad de bacterias presentes en el canal del parto materno, que a su vez provienen de una translocación bacteriana intestino-vaginal⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾. Por el contrario, aquellos nacidos por cesárea presentan una microbiota intestinal más pobre y con predominio de bacterias diferentes a las de la madre, más similares a las que se hallan en el ambiente hospitalario⁽⁵²⁾. El siguiente gran contacto del neonato con bacterias se produce con la alimentación. Sin embargo, no todos ellos reciben leche del pecho para alimentarse, algunos se nutren con leche de fórmula. Ante este hecho, son muchos los investigadores que han decidido estudiar cómo afecta el tipo de nutrición a la colonización bacteriana del intestino de los bebés^(51,53-57). Se ha descubierto, que la microbiota que se instala en el tracto digestivo durante los primeros meses, e incluso días de vida, es responsable de diversas alteraciones de salud que aparecen tiempo después. Entre estas enfermedades destacan la diabetes tipo 1, la obesidad, piel atópica y enfermedad inflamatoria intestinal en la edad adulta, y los cólicos y enterocolitis necrotizante en los recién nacidos^(53,55).

La leche materna, constituye el alimento más completo para los bebés, y, para algunos, el único hasta los 6 meses de edad. Su composición, como se ha estudiado a lo largo de este trabajo, es tan variada como los beneficios que se le atribuyen. Los neonatos, mediante la succión de la mama, ingieren además de los nutrientes y compuestos bioactivos, las bacterias de la leche y superficie del pezón. De esta manera, los microorganismos mamarios y de la leche materna llegan hasta el intestino del neonato colonizándolo^(51,53,55,56). Dicha colonización es llevada a cabo por las bacterias mediante dos mecanismos diferentes. El primero, consiste en matar a las bacterias preexistentes y, el segundo, en competir con ellas por los nutrientes y el espacio. Aquellas que resistan, permanecerán adheridas a la pared intestinal, conformando la microbiota del bebé⁽⁵⁸⁾. Así, el microbioma del recién nacido puede modificarse en cualquier momento según su alimentación, incluso mejorar el patrón de colonización de los nacidos por cesárea^(51,52).

Con la finalidad de demostrar que la instauración de una correcta microbiota intestinal puede servir de protección frente a patologías y que la leche materna es la mejor fuente de estas bacterias para los neonatos, *Pannaraj et al.*⁽⁵⁵⁾ estudiaron la composición de la microbiota de la leche y pezón de madres que amamantaban a sus hijos y la de las heces de los lactantes. Las bacterias aisladas en las heces de los bebés provenían en un 27,7% de la leche materna y en un 10,4% del pezón y la areola⁽⁵⁵⁾. A pesar de que la microbiota difería entre las distintas parejas madre-lactante, se pudieron aislar en todas las muestras grandes cantidades de bacterias con genes asociados a transportadores de membrana,

metabolismo de hidratos de carbono, aminoácidos y de energía⁽⁵⁵⁾. Otros estudios, además, han observado la prevalencia de *Bifidobacterium*, *Bacteroides* y *Clostridium*^(51,53,56) en la microbiota intestinal de los lactantes. La presencia de *Bifidobacterium* destaca durante los primeros meses de vida, independientemente del modo de nacimiento del niño^(51,56). Contrariamente, las bacterias que abundan en el intestino de los bebés alimentados con fórmula son *Staphylococcus*, *E. Coli*, *Ruminococcaceae* y *C. Difficile*, con una expresión reducida de *Bifidobacterium spp.*^(54,55). Su microbiota, también ha demostrado ser más pobre en cuanto a número de microorganismos que la de los recién nacidos lactantes⁽⁵⁵⁾.

La explicación a la existencia de estas diferencias entre microbiotas, según el método de alimentación de los neonatos, se encuentra en los prebióticos de la leche materna. Éste fluido, contiene una serie de oligosacáridos tan diferentes a los que se pueden aislar en la leche de otros mamíferos que se denominan oligosacáridos de la leche materna^(51,53,56,57). No son digeridos por el recién nacido, funcionando como prebióticos, que sirven de alimento para las bacterias beneficiosas^(53,57). Las bacterias intestinales de los lactantes, como *Bifidobacterium*, están adaptadas a utilizar estos oligosacáridos como fuente de energía y supervivencia, estableciendo una situación de eubiosis intestinal. Aunque se sepa que estos microorganismos beneficiosos necesitan dichos prebióticos para permanecer en el tracto digestivo de los neonatos, los mecanismos por los que son metabolizados se desconocen con claridad. Se piensa que estos mecanismos varían según el tipo de microorganismo, pero son necesarios más estudios al respecto⁽⁵⁶⁾. De esta forma, se puede afirmar que la leche materna es la gran responsable de la microbiota que coloniza el intestino de los bebés lactantes desde su nacimiento, siendo capaz de reestablecer una eubiosis en los niños nacidos por cesárea. La lactancia no solo aporta probióticos al lactante, sino también los prebióticos que aseguran la supervivencia de las especies bacterianas saludables. En el caso de los bebés alimentados con leche de fórmula, esta situación microbiana se define más desfavorable en cuanto a las bacterias colonizadoras, teniendo, posiblemente, un impacto sobre la salud futura del individuo⁽⁵¹⁻⁵⁸⁾.

5.4.2. Lactancia materna y sistema inmune del recién nacido.

La microbiota intestinal forma parte de la barrera tanto física como bioquímica que se crea en el tracto digestivo para evitar la entrada de sustancias tóxicas y microorganismos patógenos⁽⁵⁹⁾. Cuando ésta microbiota se encuentra en un estado eubiótico, fortalece la defensa del organismo frente a enfermedades. En el momento del nacimiento, el intestino de los bebés se encuentra inmaduro y susceptible a la penetración por más patógenos. Su adecuada maduración va a depender, en gran medida, del tipo de alimentación que tengan los mismos⁽⁶⁰⁾. Las células de Goblet, células secretoras diferenciadas del epitelio intestinal, sintetizan las mucinas que componen el moco intestinal al que se van a adherir las bacterias que lleguen al lumen⁽⁵⁹⁾. Estas bacterias provienen de la leche materna mayoritariamente, o, en su defecto, de la leche de fórmula. Cuando la alimentación de los neonatos se

basa en leche de fórmula, es más probable que se desencadene una situación de disbiosis intestinal por el tipo de microorganismos que colonizan su intestino. Con la disbiosis se potencia la liberación de sustancias proinflamatorias, mientras que las antiinflamatorias se encuentran disminuidas⁽⁵⁴⁾. Por el contrario, con la lactancia materna la disbiosis es menos habitual, ya que las bacterias que ésta aporta son las óptimas para la salud del bebé. La microbiota de los recién nacidos lactantes es rica, como ya se ha visto, en *Bifidobacterium* y *Bacteroides*, así como en *Lactobacillus* y *Akkermansia*. Éstas bacterias producen elevadas cantidades de ácidos grasos de cadena corta; acetato, propionato y butirato, que actúan disminuyendo el pH del intestino para controlar la colonización de bacterias en él^(59,61). Los ácidos grasos de cadena corta también son capaces de modular la síntesis de lactato y citoquinas, junto con la expresión de las últimas. Por un lado, reducen la expresión de las citoquinas proinflamatorias y, por otro, aumentan la de las antiinflamatorias^(61,62). Pero no solo eso, sino que ciertas bacterias han demostrado tener otros efectos beneficiosos. Los *Lactobacillus* aislados en la leche materna inhiben la adhesión y el crecimiento intestinal de patógenos como *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Pseudomonas spp.* y *Salmonella spp.* previniendo, hasta en un 46%, las infecciones gastrointestinales entre los lactantes⁽⁵⁷⁾. A los *Bacteroides* se les atribuye la capacidad de inducir la expresión Treg, un tipo de linfocitos que controlan la respuesta inmunitaria y ayudan a prevenir enfermedades de tipo autoinmune⁽⁵⁹⁾.

Independientemente de la microbiota, la leche materna contiene otros compuestos capaces de interferir en el sistema inmune de los neonatos. Los oligosacáridos de la leche materna son uno de estos componentes⁽⁶³⁾. Además de servir de alimento para los microorganismos beneficiosos, dificultan la adhesión de patógenos al epitelio intestinal mediante la producción de bacteriocinas y ácidos orgánicos, mientras que modulan la expresión de genes involucrados en la inflamación⁽⁶³⁾ equilibrando la síntesis de citoquinas por los linfocitos Th1 y Th2⁽⁵⁷⁾. Paralelamente, regulan de manera directa respuestas inmunitarias, actuando localmente sobre las células asociadas a la mucosa de los tejidos linfoides⁽⁶³⁾. A distancia, protegen de las infecciones microbianas debido a su similitud con los patrones moleculares de las superficies celulares de los patógenos, haciendo que estos se unan a ellos y no a las células del intestino⁽⁵⁶⁾. Esto lo consiguen por dos vías, la señalización celular y los eventos de reconocimiento célula a célula⁽⁶³⁾. A los oligosacáridos de la leche materna se les asigna, adicionalmente a todo lo anterior, el atributo de potenciar el desarrollo cerebral del recién nacido y suprimir la expresión del antígeno CD14, propio del sistema inmune mamífero, reduciendo por consiguiente la inflamación inducida por lipopolisacáridos⁽⁶⁰⁾. La última característica conocida de los oligosacáridos de la leche materna como moduladores del sistema inmune neonatal es su capacidad para controlar el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis⁽⁵⁷⁾. Los recién nacidos amamantados reciben de la leche del pecho otras sustancias clave para su maduración inmunológica. La vitamina A resulta interesante para reducir el riesgo de padecer infecciones, ya que su déficit se relaciona con una susceptibilidad a las mismas. La leche materna suministra al neonato factor de crecimiento transformante, TGF- β , que cuenta

con efectos sobre el sistema inmune innato y adaptativo, e IgA, un tipo de inmunoglobulina que protege a la mucosa intestinal de infecciones como la del rotavirus, muy habitual en niños⁽⁵⁹⁾. Además, la lactoferrina hallada en la leche, ha demostrado poseer efectos bacteriostáticos y bactericidas, que evitan la implantación de microorganismos patógenos en el lumen. La K-caseína, por su parte, es capaz de prevenir la unión de *Helicobacter pylori* a la mucosa intestinal⁽⁵⁶⁾. Finalmente, unas sustancias aisladas en la leche materna conocidas como vesículas extracelulares, tienen un papel ambiguo que no se conoce del todo y acerca del que se precisa mayor investigación. No obstante, parecen favorecer el paso de material inmunológico de la madre al lactante al contener RNA, micro-RNA y RNA largo no codificante⁽⁵⁷⁾.

A pesar del trabajo en equipo de todos estos componentes de la leche materna para potenciar la inmunidad de los recién nacidos, de manera natural, su intestino tiene una capacidad de expresar a altos niveles genes proinflamatorios de carácter innato. Por el contrario, carece de la capacidad de hacer lo mismo con los genes que regulan negativamente esta situación inflamatoria. Así, el intestino está predispuesto a una inflamación de carácter continuado⁽⁶⁰⁾. La leche de fórmula, por su parte, no contiene naturalmente los compuestos bioactivos analizados en la leche del pecho, por lo que se le añaden oligosacáridos similares a los maternos para ejercer sus funciones. Por desgracia, estos prebióticos adicionados artificialmente no han demostrado la capacidad de madurar el tracto intestinal ni de prevenir el desarrollo de enfermedades inflamatorias intestinales, como la enterocolitis necrotizante, muy habitual en recién nacidos y que cursa con necrosis y perforación del epitelio intestinal⁽⁶⁰⁾. Y es que, debido a la inmadurez de su intestino, los neonatos son muy propensos a este tipo de patologías intestinales, que se encuentran muy ligadas al estado de su microbiota intestinal^(58,62,64).

La enfermedad inflamatoria intestinal, estrechamente relacionada con alteraciones en la microbiota, cursa con una disbiosis que se desconoce si es causa o consecuencia de la inflamación en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn⁽⁶²⁾. En los pacientes con estas patologías se ha visto una reducción de la diversidad bacteriana⁽⁶²⁾ con pérdida de microorganismos productores de ácidos grasos de cadena corta, protectores de la estabilidad de la barrera intestinal⁽⁵⁸⁾. Esta situación es más probable de aparecer cuando la microbiota intestinal no se ha instaurado de una manera correcta desde los primeros días de vida⁽⁶²⁾. La permeabilidad intestinal aumenta y, con ella, la predisposición de los patógenos a expandirse por el organismo⁽⁵⁸⁾. Tanto las personas con colitis ulcerosa como con enfermedad de Crohn se caracterizan por presentar una microbiota intestinal reducida en *Bacteroidetes* y *Bacteroides*. El establecimiento de una lactancia materna desde las primeras horas de vida sería capaz de reducir la incidencia de estas enfermedades intestinales, ya que sus prebióticos favorecen la presencia de *Bacteroides* y otras bacterias beneficiosas para el funcionamiento de la barrera intestinal y ayudan a controlar la inflamación de la mucosa del tracto digestivo neonatal⁽⁶²⁾.

Los cólicos son otra de las alteraciones más comunes entre los recién nacidos. Un bebé es diagnosticado de cólicos cuando manifiesta, al menos, 3 horas de llanto y molestias durante más de 3 días a la semana con menos de 3 meses de edad. Afectan, aproximadamente, al 15% de la población infantil sana y no existe, a día de hoy, una etiología clara de los mismos⁽⁶⁴⁾. En cambio, muchos estudios han encontrado una característica común entre todos los bebés con cólicos, la existencia de disbiosis intestinal y elevados niveles de calprotectina fecal. *Rhoads et al.*⁽⁶⁴⁾, en su estudio, intentaron mostrar un papel protector de la lactancia materna frente a los cólicos, por su aporte microbiano y sus efectos antiinflamatorios y potenciadores del sistema inmune. Los resultados obtenidos no fueron los esperados, y no pudieron establecer una relación entre la ingesta de leche materna y una menor presencia de cólicos. Sin embargo, los propios autores citan que esto puede deberse a la pequeña magnitud de la muestra empleada para el análisis, y que probablemente, sí exista tal protección pero se requieran estudios realizados sobre muestras poblacionales más amplias⁽⁶⁴⁾.

La lactancia materna, puede establecerse, por los resultados obtenidos, como un fluido capaz de nutrir al recién nacido de manera óptima, y que aporta a su tracto intestinal microorganismos y compuestos bioactivos fundamentales para la maduración de su sistema inmune y para la prevención de muchas enfermedades no transmisibles como algunas de carácter inflamatorio⁽⁵¹⁻⁶³⁾.

CONCLUSIONES.

El origen de la práctica de la lactancia materna se remonta muchos años atrás en la historia. A ésta siempre se le han atribuido grandes beneficios en cuanto a su aporte nutricional. Sin embargo, durante un tiempo, con la inclusión de la mujer en el mundo laboral y la creación de leches artificiales, el acto de amamantar pasó a un segundo plano entre los métodos de alimentación de los recién nacidos. A día de hoy, la Organización Mundial de la Salud recomienda el empleo de la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de edad en todos los neonatos, pudiéndose prolongar hasta los 2 años de edad acompañándola de alimentos sólidos. Estas recomendaciones no se basan exclusivamente en el beneficio nutricional que la leche materna aporta a los lactantes, sino a otros beneficios para su salud que van de la mano de diferentes componentes aislados en este fluido. La leche materna se creía estéril hasta que se averiguó la presencia en la misma de bacterias. Las primeras hipótesis afirmaban que esta contaminación de la leche del pecho provenía de la propia succión del bebé, sin embargo, más tarde se halló la existencia de una ruta interna de microorganismos que viajaban desde la cavidad oral e intestinal maternas hasta el pecho, donde se incorporaban a la leche y eran ingeridas por el lactante. La presencia de una microbiota similar en el intestino materno, la leche y las heces de los neonatos, demostró este flujo de microorganismos. Así, las bacterias establecidas en el intestino materno según sus hábitos alimentarios, se translocan a la leche y colonizan el intestino inmaduro del recién nacido amamantado, ayudando a su desarrollo y protegiéndolo frente a diferentes enfermedades. Respecto a esta asociación se puede concluir lo siguiente:

1. La alimentación materna repercute en las colonias bacterianas que se establecen en su intestino ya que los componentes no digeribles de los alimentos funcionan como prebióticos que aseguran la supervivencia de ciertas bacterias.
2. Una alimentación equilibrada y sana por parte de la madre, favorecerá la colonización de bacterias beneficiosas en su intestino y evitará la adhesión de microorganismos patógenos, ya que las bacterias compiten por los nutrientes y el espacio, y ganarán aquellas que usen como sustratos alimentos saludables.
3. La microbiota intestinal materna repercute en la microbiota de la glándula mamaria y de la leche a través de la translocación bacteriana, que se agudiza durante el embarazo y la lactancia.
4. El lactante, a través de la succión, ingiere junto con los nutrientes de la leche microorganismos y otros compuestos bioactivos que maduran su intestino y su sistema inmunitario.
5. Este aporte de leche reduce la incidencia de enfermedades no transmisibles como la diabetes tipo 1, la obesidad, la enterocolitis necrotizante, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, gracias a bacterias como *Bifidobacterium* y a componentes como los oligosacáridos de la leche materna, que reducen la inflamación intestinal y fortalecen la barrera intestinal manteniendo la eubiosis.

6. No se puede afirmar científicamente que la lactancia materna disminuya la presencia de cólicos entre los recién nacidos, puesto que la bibliografía consultada cuenta con estudios cuyas muestras son demasiado pequeñas para mostrar resultados concluyentes.

De forma paralela, tanto la microbiota de la mama, como el hecho de dar el pecho a su descendencia tienen efectos positivos sobre la salud materna. El cáncer de mama es una de las enfermedades neoplásicas más comunes entre las mujeres adultas. Se trata de una enfermedad de origen multifactorial, con especial importancia de los hábitos alimentarios. Existen, además, diferentes tipos de cáncer de mama, según su capacidad invasiva, la edad a la que se suelen diagnosticar o su origen. También se pueden diagnosticar según la presencia o no de receptores hormonales en sus células. Con esto se identifican 4 tipos de neoplasias mamarias, donde aquellas con receptores hormonales positivos tienen un mejor pronóstico y tratamiento, presentándose habitualmente entre mujeres de edad más avanzada. Los cánceres mamarios cuyas células no tienen receptores para estrógenos ni progesterona se conocen como no dependientes de hormonas y, al que además no cuenta con el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, se le denomina cáncer de seno triple negativo, el más peligroso de todos ellos. La alimentación, en este caso, resulta importante por esa translocación bacteriana que existe entre el intestino y la glándula mamaria. Si la alimentación de una mujer es lo suficientemente saludable como para mantener una microbiota intestinal eubiótica, la translocación intestino-mamaria será menor y, las bacterias que igualmente lleguen a la mama, serán beneficiosas, evitando la instauración de un ambiente proinflamatorio y cancerígeno. Igualmente, la lactancia materna protegerá a las mujeres del desarrollo de ciertos tipos de cánceres de mama, ya que, tras el parto, es habitual un aumento en la incidencia de cánceres con receptores de hormonas negativos. De estos mecanismos se han podido establecer las siguientes conclusiones.

1. Una microbiota intestinal eubiótica es indispensable para el mantenimiento de la barrera intestinal en un estado defensivo frente a patógenos.
2. Si se ingieren grandes cantidades de alimentos no saludables la barrera intestinal se rompe, estableciéndose una situación de disbiosis.
3. Esta disbiosis se caracteriza por la presencia aumentada de microorganismos patógenos, que son responsables de hasta el 18% de la carcinogénesis, aumentando la síntesis de metabolitos tóxicos e induciendo el daño en el DNA del huésped.
4. Al aumentar la disbiosis aumenta la permeabilidad intestinal y la translocación bacteriana, haciendo que estos daños lleguen con mayor facilidad a la glándula mamaria.
5. En el intestino se lleva a cabo parte del metabolismo de los estrógenos y cuando éste no se realiza correctamente por alteraciones en el tracto digestivo, aumentan los niveles circulantes de metabolitos, sintetizados por bacterias patógenas o mediante reacciones de oxidación-reducción, como la estromedina, que es un potente carcinógeno. Favoreciéndose así el

desarrollo de neoplasias mamarias, especialmente aquellas con receptores de estrógenos positivos.

6. El hecho de dar a luz reduce la incidencia de cáncer de mama con receptores hormonales positivos y aumenta la de aquellos con receptores de hormonas negativos y triple negativo.
7. La lactancia materna es capaz de reducir la aparición de cánceres de mama que no tienen receptores de hormonas y los que son triple negativo.
8. Los mecanismos por los que la lactancia es capaz de reducir la incidencia de estos dos tipos de cáncer de mama, más agresivos y que predominan entre mujeres jóvenes, son el drenaje de los tóxicos durante la lactancia, y la involución más lenta de la mama tras el cese de la misma por la mayor diferenciación de sus células, más resistentes a mutaciones en su DNA. Sin embargo, no están del todo claros y se precisa mayor investigación al respecto.
9. No todos los estudios han podido demostrar la reducción, a través de la lactancia, del cáncer de mama con receptores de hormonas positivos, pero los que lo han hecho afirman que puede deberse a que la lactancia disminuye los ciclos ovulatorios y, por consiguiente, el estradiol y la progesterona circulantes que puedan desencadenar el crecimiento tumoral. Además, la succión del pezón por parte del bebé, reduce los niveles de estrógenos en sangre, produciendo el mismo efecto protector que la progesterona y el estradiol.

Con todo ello se puede afirmar que, la lactancia materna, cuenta con numerosos efectos beneficiosos más allá de los puramente nutricionales, de los que se benefician tanto los lactantes como las madres que dan el pecho. Destacan los efectos sobre la prevención de ciertos cánceres de mama entre las mujeres que dan el pecho, y la disminución de la incidencia de enfermedades inflamatorias intestinales entre los neonatos amamantados. Si bien es cierto que algunos de los mecanismos implicados en estos hechos no resultan del todo claros, la ciencia avanza en el camino correcto pudiendo, cada vez más, explicar de qué forma este fluido sintetizado en la glándula mamaria, es capaz de aportar tantos beneficios a la salud. Cabe destacar que estos beneficios se encuentran estrechamente relacionados con la nutrición, puesto que todos los estudios revisados han demostrado que una correcta alimentación, con un patrón lo más similar posible a la dieta Mediterránea es clave para mantener una salud intestinal óptima que permita la supervivencia de bacterias protectoras y la síntesis de sustancias como los ácidos grasos de cadena corta, que aporten energía y protección frente a diferentes situaciones de agresión. Así, la lactancia materna, destaca como fuente de alimento para los lactantes, aportando a su vez microorganismos y compuestos bioactivos que ayudarán a la maduración de su sistema digestivo e inmune, previniendo la aparición de enfermedades de carácter inflamatorio entre los recién nacidos inmaduros. Mientras tanto, la alimentación materna servirá de fuente bacteriana para la leche del pecho, así como para la glándula mamaria y, tanto el hecho de amamantar como la microbiota de la mama, protegerán a la madre lactante del cáncer de mama.



De esta forma, todo vuelve a encontrarse conectado, confirmando una vez más la necesidad de estudiar al ser humano como un conjunto, como mucho más que la suma de las partes.

BIBLIOGRAFÍA.

1. OMS | Lactancia materna [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 5 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/breastfeeding/es/>
2. OMS | Lactancia materna exclusiva [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/es/
3. Evolución de la lactancia materna a lo largo de la historia. Desde el inicio de la humanidad hasta la actualidad - Página 2 de 2 - Revista Electrónica de Portales Medicos.com [Internet]. [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/evolucion-la-lactancia-materna-lo-largo-la-historia-desde-inicio-la-humanidad-la-actualidad/2/>
4. World Health Organization, editor. International code of marketing of breast-milk substitutes. Geneva : Albany, N.Y: World Health Organization ; Obtainable from WHO Publications Centre; 1981. 36 p.
5. Opie G, Simmer K. The International Code of Marketing of Breastmilk Substitutes. J Paediatr Child Health. julio de 2004;40(7):348-9.
6. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Estadísticas y Estudios - Novedades [Internet]. [citado 21 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2001/home.htm>
7. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional [Internet]. [citado 21 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>
8. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España 2017 [Internet]. [citado 21 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
9. Anemia ferropénica: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000584.htm>
10. Ferreira Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Seijo-Ríos S, Lorenzo A, Domínguez-Muñoz JE. Eficacia del hierro intravenoso en el tratamiento de la anemia ferropénica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: ¿Existen factores predictivos de respuesta? Rev Esp Enfermedades Dig. mayo de 2011;103(5):245-8.

11. Osorio LM, Umbarila AS. Microbiota de la glándula mamaria. *Pediatría*. 1 de enero de 2015;48(1):1-8.
12. Cáceres WN. La lactancia materna y sus propiedades microbioinmunológicas. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2011;4(1):63-6.
13. Moreno del Castillo MC, Valladares-García J, Halabe-Cherem J, Moreno del Castillo MC, Valladares-García J, Halabe-Cherem J. Microbioma humano. *Rev Fac Med México*. diciembre de 2018;61(6):7-19.
14. Villarreal JL. El estudio de nuestro microcosmos: las comunidades microbianas asociadas al cuerpo humano. *Bol Micológico* [Internet]. 1 de diciembre de 2013 [citado 20 de marzo de 2021];28(2). Disponible en: <https://revistas.uv.cl/index.php/Bolmicol/article/view/878>
15. Ramírez Carmona W, Padrón González J, Valero Carmona M, Díaz Fabrega B, Ramírez Carmona W, Padrón González J, et al. Factores de riesgo modificables en pacientes con cáncer de mama. *Rev Finlay*. junio de 2019;9(2):108-17.
16. Frias-Toral EP, Rodriguez-Veintimilla D. Microbiota Intestinal y Cáncer. *Rev Nutr Clínica Metab* [Internet]. 2021 [citado 21 de marzo de 2021];4(1). Disponible en: <https://revistanutricionclinicametabolismo.org/>
17. Curso de Especialización en Nutrición, Cordido Carballido F, editores. *Fisiología y fisiopatología de la nutrición*. A Coruña: Universidade da Coruña; 2005.
18. Johansson MEV, Ambort D, Pelaseyed T, Schütte A, Gustafsson JK, Ermund A, et al. Composition and functional role of the mucus layers in the intestine. *Cell Mol Life Sci CMLS*. noviembre de 2011;68(22):3635-41.
19. Vellosidad Intestinal - Parte 2 [Internet]. Asociación de Celiacos y Sensibles al Gluten del Perú. [citado 25 de abril de 2021]. Disponible en: <http://celiacosperu.org/celulas-calificiformes.html>
20. farmacologiabasicafucs. Abdomen intestino mesenterica [Internet]. 07:03:09 UTC [citado 2 de junio de 2021]. Disponible en: <https://pt.slideshare.net/farmacologiabasicafucs/abdomen-intestino-mesenterica/7>
21. Esófago UACH Long. 25 cm desde C6 a T11 Porciones: Cervical Torácica [Internet]. [citado 2 de junio de 2021]. Disponible en: <https://slideplayer.es/slide/150561/>

22. Cabrera Rubio R. Análisis taxonómico y funcional del microbioma humano mediante aproximaciones clásicas, moleculares y metagenómicas. 2014 [citado 20 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://roderic.uv.es/handle/10550/35487>
23. Sebastián-Domingo J-J, Sánchez-Sánchez C, Sebastián-Domingo J-J, Sánchez-Sánchez C. De la flora intestinal al microbioma. *Rev Esp Enfermedades Dig.* enero de 2018;110(1):51-6.
24. Singh RK, Chang H-W, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med* [Internet]. 8 de abril de 2017 [citado 9 de mayo de 2021];15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385025/>
25. Lucas Moreno B de, González Soltero M del R, Bressa C, Bailén Andrino M, Larrosa Pérez M. Modulación a través del estilo de vida de la microbiota intestinal. *Lifestyle modulation of gut microbiota* [Internet]. 2019 [citado 20 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://abacus.universidadeuropea.es/handle/11268/8458>
26. Álvarez Calatayud G, Guarner F, Requena T, Marcos A, Álvarez Calatayud G, Guarner F, et al. Dieta y microbiota. Impacto en la salud. *Nutr Hosp.* 2018;35(SPE6):11-5.
27. La importancia de la inmunonutrición [Internet]. [citado 9 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://latam.nestlenutrition-institute.org/recursos/publicaciones-nestle/publicaciones/article/la-importancia-de-la-inmunonutricion>
28. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray - Anatomía para estudiantes. 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
29. Stanford Children's Health [Internet]. [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anatomadelossenos-85-P03255>
30. Anatomía básica de la mama [Internet]. Cáncer Mama | GEPAC. 2013 [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <http://mama.gepac.es/anatomia-basica-de-la-mama/>
31. Reducción areolas y muerones- Sommedics- Clínica de cirugía plástica, medicina estética ,implantes capilares y salud [Internet]. SOMMEDICS. [citado 2 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.sommedics.com/es/tratamientos/cirugia-estetica-y-plastica/reduccion-areolas-y-mugrones/>
32. La anatomía de la mama [Internet]. beyou. 2014 [citado 2 de junio de 2021]. Disponible en: <https://beyousalud.com/la-anatomia-de-la-mama/>

33. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients* [Internet]. 9 de abril de 2020 [citado 20 de abril de 2021];12(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7231147/>
34. Pillay J, Davis TJ. Physiology, Lactation. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 21 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499981/>
35. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* febrero de 2013;60(1):49-74.
36. Bravi F, Wiens F, Decarli A, Dal Pont A, Agostoni C, Ferraroni M. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* septiembre de 2016;104(3):646-62.
37. Moossavi S, Azad MB. Origins of human milk microbiota: new evidence and arising questions. *Gut Microbes.* 9 de noviembre de 2020;12(1):1667722.
38. Rodríguez JM. The origin of human milk bacteria: is there a bacterial entero-mammary pathway during late pregnancy and lactation? *Adv Nutr Bethesda Md.* noviembre de 2014;5(6):779-84.
39. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res.* marzo de 2013;69(1):1-10.
40. Islami F, Liu Y, Jemal A, Zhou J, Weiderpass E, Colditz G, et al. Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status--a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* diciembre de 2015;26(12):2398-407.
41. Tipos de cáncer de mama [Internet]. Breastcancer.org. 2020 [citado 21 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.breastcancer.org/es/sintomas/tipos>
42. Estado del receptor hormonal del cáncer de seno [Internet]. [citado 21 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-del-receptor-hormonal-del-cancer-de-seno.html>
43. Redondo CM, Gago-Domínguez M, Ponte SM, Castelo ME, Jiang X, García AA, et al. Breast feeding, parity and breast cancer subtypes in a Spanish cohort. *PloS One.* 2012;7(7):e40543.

44. Cuesta S. Cáncer de mama y Microbiota [Internet]. Blog Rafer. 2020 [citado 21 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.rafer.es/innovacion-laboratorio-clinico/cancer-de-mama-y-microbiota/>
45. Zitvogel L, Galluzzi L, Viaud S, Vétizou M, Daillère R, Merad M, et al. Cancer and the gut microbiota: an unexpected link. *Sci Transl Med*. 21 de enero de 2015;7(271):271ps1.
46. Plaza-Díaz J, Álvarez-Mercado AI, Ruiz-Marín CM, Reina-Pérez I, Pérez-Alonso AJ, Sánchez-Andujar MB, et al. Association of breast and gut microbiota dysbiosis and the risk of breast cancer: a case-control clinical study. *BMC Cancer* [Internet]. 24 de mayo de 2019 [citado 9 de mayo de 2021];19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6534876/>
47. Rea D, Coppola G, Palma G, Barbieri A, Luciano A, Del Prete P, et al. Microbiota effects on cancer: from risks to therapies. *Oncotarget*. 3 de abril de 2018;9(25):17915-27.
48. Código europeo contra el cáncer: ¿cómo ayuda la lactancia materna a reducir el riesgo de cáncer? [Internet]. [citado 21 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/ecac-12-ways/breastfeeding/16-breastfeeding-reduce-cancer-risk>
49. Sangaramoorthy M, Hines LM, Torres-Mejía G, Phipps AI, Baumgartner KB, Wu AH, et al. A Pooled Analysis of Breastfeeding and Breast Cancer Risk by Hormone Receptor Status in Parous Hispanic Women. *Epidemiol Camb Mass*. mayo de 2019;30(3):449-57.
50. Fortner RT, Sisti J, Chai B, Collins LC, Rosner B, Hankinson SE, et al. Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res BCR*. 12 de marzo de 2019;21(1):40.
51. Guo C, Zhou Q, Li M, Zhou L, Xu L, Zhang Y, et al. Breastfeeding restored the gut microbiota in caesarean section infants and lowered the infection risk in early life. *BMC Pediatr*. 25 de noviembre de 2020;20(1):532.
52. Francino MP. Birth Mode-Related Differences in Gut Microbiota Colonization and Immune System Development. *Ann Nutr Metab*. 2018;73 Suppl 3:12-6.
53. Rautava S. Microbial Composition of the Initial Colonization of Newborns. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2017;88:11-21.
54. Wu H-J, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes*. febrero de 2012;3(1):4-14.

55. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr.* 01 de 2017;171(7):647-54.
56. Kirmiz N, Robinson RC, Shah IM, Barile D, Mills DA. Milk Glycans and Their Interaction with the Infant-Gut Microbiota. *Annu Rev Food Sci Technol.* 25 de 2018;9:429-50.
57. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol.* 2018;9:361.
58. Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, Núñez G. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev.* septiembre de 2017;279(1):70-89.
59. Geuking MB, Köller Y, Rupp S, McCoy KD. The interplay between the gut microbiota and the immune system. *Gut Microbes.* junio de 2014;5(3):411-8.
60. Bering SB. Human Milk Oligosaccharides to Prevent Gut Dysfunction and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Nutrients.* 8 de octubre de 2018;10(10).
61. Amabebe E, Anumba DOC. Female Gut and Genital Tract Microbiota-Induced Crosstalk and Differential Effects of Short-Chain Fatty Acids on Immune Sequelae. *Front Immunol.* 2020;11:2184.
62. Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, et al. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:13.
63. Plaza-Díaz J, Fontana L, Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. *Nutrients.* 8 de agosto de 2018;10(8).
64. Rhoads JM, Collins J, Fatheree NY, Hashmi SS, Taylor CM, Luo M, et al. Infant Colic Represents Gut Inflammation and Dysbiosis. *J Pediatr.* 2018;203:55-61.e3.

ANEXOS.

Anexo 1.

TÍTULO DEL ARTÍCULO.	REVISTA.	AÑO DE PUBLICACIÓN.	IMPACTO.
Composition and functional rol of the mucus layers in the intestine	CELLULAR AND MOLECULAR LIFE SCIENCES	2011	SJR Q1
La importancia de la inmunonutrición	NESTLÉ NUTRITION INSTITUTE	2012	SJR Q2
Análisis taxonómico y funcional del microbioma humano mediante aproximaciones clásicas, moleculares y metagenómicas	CIENCIAS BIOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA	2014	SJR Q2
From the intestinal flora to the microbiome	REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS	2018	SJR Q2
Dieta y microbioma, impacto en la salud	REVISTA NUTRICIÓN HOSPITALARIA	2018	SJR Q3
Influencia de la dieta en el microbioma intestinal e implicaciones para la salud humana	JOURNAL OF TRANSLATIONAL MEDICINE	2017	SJR Q1

Modulación a través del estilo de vida de la microbiota intestinal	REVISTA NUTRICIÓN HOSPITALARIA	2019	SJR Q3
Composición de la leche materna: nutrientes y factores bioactivos	PEDIATRIC CLINICAL NORTH AMERICA	2013	SJR Q2
The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease	PHARMACOLOGICAL RESEARCH	2013	JCR Q1
A pooled análisis if breast-feeding and breast cancer risk by hormone receptor status in parous hispanic women	EPIDEMIOLOGY	2019	JCR Q1
Breastfeeding, parity and breast cancer subtypes in a spanish cohort	PLOS ONE	2012	JCR Q1
Breastfeeding and breast cancer risk by receptor status- a systematic review and meta-analysis	ANNALS OF ONCOLOGY	2015	JCR Q1
Cancer and gut microbiota: unexpected link	TRANSLATIONAL SCIENCE MEDICINE	2015	JCR Q1

Asociación de disbiosis de la microbiota intestinal y de la mama y el riesgo de cáncer de mama: estudio clínico de casos y controles	BMC CANCER	2019	SJR Q2
Microbiota effects on cancer: from risks to therapies	ONCOTARGET	2018	SJR Q1
Parity, breastfeeding and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies	BREAST CANCER RESEARCH	2019	SJR Q1
Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome	JAMA PEDIATRICS	2017	JCR Q1
Breastfeeding restored the gut microbiota in cesarean section infants and lowered the infection risk in early life	BMC PEDIATRICS	2020	SJR Q1*
Human milk oligosaccharides and immune system development	NUTRIENTS	2018	JCR Q1

Human milk oligosaccharides to prevent gut dysfunction and necrotizing enterocolitis in preterm neonates	NUTRIENTS	2018	JCR Q1
Infant colic represents gut inflammation and dysbiosis	JOURNAL OF PEDIATRICS	2018	JCR Q1
Milk glycans and their interaction with the infant-gut microbiota	ANNUAL REVIEW OF FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY	2018	JCR Q1
Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity	FRONTIERS IN IMMUNOLOGY	2018	SJR Q1
Origin of human milk microbiota: new evidence and arising questions	GUT MICROBES	2019	JCR Q1
Birth mode related differences in gut microbiota colonization and immune system development	ANNALS OF NUTRITION AND METABOLISM	2018	SJR Q1
Female gut and genital tract microbiota induced crosstalk and differential effects of short chain fatty acids on immune sequelae	FRONTIERS IN IMMUNOLOGY	2020	JCR Q1*

Gut microbiota: role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease	IMMUNOLOGICAL REVIEWS	2017	JCR Q1
Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism	FRONTIERS IN CELLULAR AND INFECTION MICROBIOLOGY	2018	JCR Q2
Microbial composition of the initial colonization of newborns	NESTLÉ NUTRITION INSTITUTE	2018	SJR Q2
The interplay between the gut microbiota and the immune system	GUT MICROBES	2014	SJR Q1
The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity	GUT MICROBES	2012	SJR Q1
Bresat milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health	NUTRIENTS	2020	JCR Q1*
Impacto de la nutrición materna en la composición de la leche materna: una revisión sistemática	AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION	2016	SJR Q1
El origen de las bacterias de la leche materna: ¿existe una vía entero-mamaria bacteriana durante la última etapa del embarazo y la lactancia?	ADVANCES IN NUTRITION	2014	JCR Q1

Tabla 1: NIVEL DE IMPACTO DE LAS REVISTAS.

*Se indica el índice de impacto del año 2019 puesto que el de 2020 no se encuentra publicado actualmente y se estiman similares.